

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

1

Фундаментальное руководство, созданное коллективом авторитетных ученых, содержит современные сведения по физиологии человека, изложенные доходчиво и на высоком научном уровне. Оно выдержало свыше 20 изданий на немецком и английском языках и приобрело широкую известность у медиков и биологов во многих странах мира.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Human Physiology

Edited by

**R. F. Schmidt
and G. Thews**

Second, Completely Revised Edition

Translated by Marguerite A. Biederman-
Thorson

With 643 Figures, Most in Color

London Paris Tokyo HongKong

Springer-Verlag
Berlin Heidelberg NewWork
London Paris Tokyo HongKong

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса

ИЗДАНИЕ 2-е, ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ

В 3-х томах

ТОМ 1

**Перевод с английского
канд. мед. наук Н. Н. Алипова,
канд. биол. наук Н. Ю. Алексеенко,
д-ра биол. наук М. А. Каменской,
канд. биол. наук О. В. Левашова,
канд. биол. наук Ю. Б. Шмуклера**

под редакцией акад. П. Г. Костюка

МОСКВА «МИР» 1996

ББК 28.903

Ф50

УДК 612

Авторы: Й. Дудель, Й. Рюэгг, Р. Шмидт, М. Визендангер,
М. Циммерман, Х. Хандверкер, О.-Й. Грюссер,
У. Грюссер-Корнельс, Р. Клинке, Х. Альтнер,
Й. Бекх

**Физиология человека: В 3-х томах. Т. 1. Пер. с англ./Под
Ф50 ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. — М.: Мир, 1996. — 323 с., ил.
ISBN 5-03-002544-8**

Получивший международное признание учебник физиологии, написанный немецкими авторами. На русском языке выходит вторым изданием, в 3-х томах. Перевод сделан со 2-го, дополненного и переработанного английского издания (23-е немецкое издание).

Т. 1 посвящен вопросам общей физиологии клетки, интегративной функции нервной системы, физиологии мышц, а также сенсорной физиологии.

Для студентов-биологов и медиков, а также физиологов и врачей.

ББК 28.903

Редакция литературы по биологии

Издание выпущено в счет дотации,
выделенной Комитетом РФ по печати

ISBN 5-03-002545-6 (русск.)

ISBN 5-03-002544-8

ISBN 0-387-19432-0 (англ.)

© by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1983, 1989. All rights reserved.
Authorized translation from English
(or German) language edition published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo

© перевод на русский язык, коллектив переводчиков, 1996

Предисловие редактора перевода

Предлагаемое читателю руководство по физиологии человека, подготовленное под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса, завоевало широкую популярность за рубежом. Выпущенное вначале на немецком языке, оно переиздавалось более 20 раз и всякий раз подвергалось основательной переработке и дополнялось новым материалом в соответствии с прогрессом физиологической науки. После перевода на английский язык руководство получило широкое распространение в англоязычных странах.

В 1985–1986 гг. издательство «Мир» выпустило перевод 1-го английского (20-го немецкого) издания этой книги – хорошо известный студентам и преподавателям мединститутам и биологическим факультетам четырехтомник, заслуженно пользующийся репутацией лучшего учебника по физиологии человека на русском языке. Предлагаемая вниманию читателей книга – перевод нового английского издания, дополненного современным материалом и частично переработанного.

Отличительная черта этого руководства – исключительно четкое и последовательное изложение материала на уровне самых последних научных достижений. Авторскому коллективу из 25 специалистов с большим опытом научной и преподавательской работы удалось решить трудную задачу – изложить основные данные и современные представления в области физиологии, сохраняя единство формы и стиля.

Продуманная рубрикация глав с выделением небольших конкретных подразделов, четкая формулировка основных положений, а также великолепные схемы и рисунки позволяют легко уяснить главные моменты каждого из рассматриваемых вопросов. Неизбежная для руководства общего типа ограни-

ченность объема, естественно, заставила авторов излагать материал в исключительно сжатой форме; однако в конце каждой главы приводится достаточно подробный список литературы, которую можно использовать для более глубокого ознакомления с предметом. К сожалению, в этих списках отсутствуют работы отечественных авторов.

Большое достоинство руководства состоит в том, что оно охватывает проблемы общей физиологии; однако, даже описывая фундаментальные физиологические процессы, присущие всем живым существам, авторы стремятся делать это с учетом специфических функций человеческого организма. Так как книга рассчитана в первую очередь на студентов-медиков, в ней особое внимание уделяется патофизиологическим аспектам.

Не все разделы физиологии представлены в руководстве достаточно полно, однако это несколько не снижает его ценности. Не приходится сомневаться в том, что данным фундаментальным трудом будут по-прежнему пользоваться не только студенты и аспиранты, но и научные работники, занимающиеся физиологией и смежными с ней областями биологии и медицины. Как и предыдущее издание, он послужит также справочником для врачей, станет для них своего рода физиологической энциклопедией.

Редактор приносит сердечную благодарность всем, кто участвовал в переводе данной книги на русский язык – М. А. Каменской, Н. Н. Алипову, Н. Ю. Алексеенко, О. В. Левашову, Ю. Б. Шмуклеру, В. Л. Быкову, Т. П. Шурановой, М. С. Морозовой.

П. Г. Костюк

Предисловие ко второму изданию

Данная книга впервые появилась на английском языке в 1983 г. как перевод 20-го издания существующего долгое время немецкого учебника „Physiologie des Menschen“ («Физиология человека»). В этом новом английском издании текст фундаментально «освежен»: надо было привести его в соответствие с быстрым развитием многих направлений физиологии и учесть массу полезных предложений, сделанных как читателями, так и специалистами. Однако по своему подходу и дидактическим целям учебник продолжает соответствовать тому, что сформулировано в предисловии к первому изданию.

Хотелось бы отметить следующие важные моменты. Во-первых, содержание книги существенно реорганизовано. Общие аспекты физиологии клетки и межклеточных взаимодействий, лежащие в основе функции всех органов, выделены из различных глав и собраны в отдельный вводный раздел. Мы в высшей степени признательны коллеге Й. Дуделю, взявшему на себя эту задачу.

Во-вторых, текст в некоторых местах сжат (например, двигательной и соматовисцеральной системам отводилось ранее две главы, а сейчас одна). Благодаря более концентрированному изложению и удалению из глав общих вопросов появилась возможность внести необходимые дополнения, лишь незначительно увеличив объем книги.

Новые главы посвящены отдельному обсуждению ноцицепции и боли (гл. 10), физиологии половых функций (гл. 32), репродукции и беременности (гл. 33), физиологии старения и пожилого возраста (гл. 34). Несколько ранее существовавших глав переписаны совершенно заново: «Общая сенсорная физиология» (гл. 8), «Соматовисцеральная сенсорная система» (гл. 9), «Эндокринология» (гл. 17), «Функции пищеварительного тракта» (гл. 29), «Функция почек» (гл. 30), «Водный и электролитный баланс» (гл. 31). Остальные главы тщательно проверены с точки зрения как содержания, так и формы изложения.

Несколько авторов, представленных в 1-м английском издании, в подготовке этой книги не участ-

вовали; мы искренне благодарим их за прошлое сотрудничество. Кроме того, научные интересы некоторых из оставшихся авторов изменились, поэтому в новом издании произошло небольшое перераспределение обязанностей. Наконец, к нам присоединились новые коллеги. Это (в порядке написанных глав) — М. Визендангер, Х. Хандверкер, У. Грюссер-Корнельс, В. Вутке, В. Елькман, К. Эве, У. Карбах, П. Детьен и Р. Цан. Мы благодарны им за знания и готовность принять жесткие (по срокам и т. п.) условия нашего предприятия.

Среди сотен иллюстраций в данном учебнике много новых, а некоторые улучшены или изменены. Мы глубоко признательны г-ну Йоргу Кюну и его сотрудникам по графической студии в Хайдельберге за эту замечательно выполненную работу. Синтез старого иллюстративного материала с новым и высококачественная реализация часто весьма разноплановых идей авторов в едином графическом стиле были достигнуты в очень сжатые сроки — обычное дело при выпуске книг. Эти проблемы решены с выдающимся мастерством. Получившиеся иллюстрации существенно помогут читателю разобраться в самых сложных рассмотренных в тексте вопросах.

От имени всех авторов мы еще раз рады поблагодарить всех, кто помогал в подготовке и выпуске этого нового издания.

Особая благодарность нашему техническому персоналу за его неутомимую работу; без этого вряд ли кто-либо из авторов сдал бы в срок свои материалы. Д-р Маргерит Бидерман-Торсон снова выполнила блестящий перевод на английский. Мы глубоко признательны ей за этот талантливый и тщательный труд. Мы в долгу также перед издательством „Springer Verlag“, особенно перед коллективом его производственного отдела во главе с г-ном Р. Фишером, за великолепное сотрудничество; их профессионализм и внимание к деталям будут очевидны читателю.

Май 1989

Р. Шмидт
Г. Тевс

Предисловие к первому английскому изданию

«Физиология человека» — это английский перевод испытанного временем немецкого учебника, впервые опубликованного Германом Райном в 1936 г. Мы подготовили полностью пересмотренное 20-е издание, чтобы сделать книгу доступной широкому кругу англоязычных читателей. Изложение материала теперь соответствует структуре учебных курсов по физиологии в большинстве стран мира.

Книга адресована в первую очередь студентам-медикам. Ее задача — помочь им понять жизненные процессы в человеческом организме, заложив тем самым основы научного толкования его патологических изменений. Материал подобран так, чтобы дать знания, необходимые не только для сдачи экзаменов, но и для последующей профессиональной работы. Поэтому особое внимание уделено патофизиологическим аспектам жизнедеятельности.

Мы надеемся, что книга окажется полезным справочником по современной физиологии как для практикующих врачей, так и для преподавателей. Она должна также послужить для биологов, биохимиков, фармакологов, фармацевтов и психологов источником информации о физиологических принципах, лежащих в основе изучаемых ими областей.

Чтобы облегчить быстрый поиск сведений, мы стремились к четкой организации материала, ясности его изложения, акцентированию ключевых идей

и подробности иллюстраций. Для компактности изложения мы обошлись без исторических введений, разбора непроверенных гипотез и описаний специальных измерительных методик. Литературные ссылки в конце каждой главы — двух типов: на учебники и руководства, представляющие читателю основные направления более углубленной проработки интересующей его темы, и на избранные оригинальные статьи, описывающие последние или малоизвестные открытия.

Мы хотели бы выразить благодарность всем, кто помогал нам в подготовке и выпуске этого учебника. Более всего мы признательны нашим соавторам за их готовность учитывать идеи и пожелания редакторов, способствуя тем самым ясности и сбалансированности текста в целом. Мы особо благодарим сотрудников фирмы „Gay and Benz” в Штутгарте за превосходное выполнение иллюстративного материала. Мы чрезвычайно обязаны д-ру Маргерит Бидерман-Торсон из Оксфорда за блестящий перевод. Наконец, мы хотели бы поблагодарить работников издательства за их ценную поддержку при подготовке этой книги.

Август 1982

*Р. Шмидт
Г. Тевс*

Список авторов руководства

Профессор д-р Х. Альтнер (H. Altner)
Биологический факультет Регенсбургского университета, Германия

Профессор д-р Х. Антони (H. Antoni)
Физиологический институт Фрайбургского университета, Германия

Профессор д-р Й. Бекх (J. Boeckh)
Биологический факультет Регенсбургского университета, Германия

Профессор д-р К. Брюк (K. Brück)
Физиологический центр при клинике Университета им. Юстуса Либиха, Гисен, Германия

Профессор д-р П. Детъен (P. Deetjen)
Физиологический институт Инсбрукского университета, Австрия

Профессор д-р Й. Дудель (J. Dudel)
Физиологический факультет Мюнхенского технического университета, Германия

Профессор д-р К. Эве (K. Ewe)
1-я Медицинская клиника и поликлиника Майнца, Германия

Профессор д-р Й. Гроде (J. Grote)
Физиологический институт-I Боннского университета, Германия

Профессор д-р О.-Й. Грюссер (O.-J. Grüsser)
Физиологический институт Свободного берлинского университета, Германия

Профессор д-р Урсула Грюссер-Корнельс (Ursula Grüsser-Gornehlis)
Физиологический институт Свободного берлинского университета, Германия

Профессор д-р Х. Хандверкер (H. O. Handwerker)
Физиологический институт Эрлангенского университета, Германия

Профессор д-р В. Ениг (W. Jänig)
Физиологический институт Кильского университета, Германия

Профессор д-р В. Елькман (W. Jelkmann)

Физиологический институт Высшей медицинской школы Любека, Германия

Профессор д-р У. Карбах (U. Karbach)
Медицинская университетская клиника Мюнхена, Германия

Профессор д-р Р. Клинке (R. Klinke)
Физиологический центр во Франкфурте, Германия

Профессор д-р Й. Рюэгг (J. C. Rüegg)
II Физиологический институт Хайдельбергского университета, Германия

Профессор д-р Роберт Шмидт (Robert F. Schmidt)
Физиологический институт Бюрибургского университета, Германия

Профессор д-р Герхард Тевс (Gerhard Thews)
Физиологический институт Майнцкого университета, Германия

Профессор д-р Х.-Ф. Ульмер (H.-F. Ulmer)
Спортивно-физиологическое отделение Факультета 26 Майнцкого университета, Германия

Профессор д-р Х. Вайс (Ch. Weiss)
Физиологический институт Высшей медицинской школы Любека, Германия

Профессор д-р М. Визендангер (M. Wiesendanger)
Физиологический институт Фрибургского университета, Швейцария

Профессор д-р Э. Витцлеб (E. Witzleb)
Институт прикладной физиологии и медицинской климатологии Кильского университета, Германия

Профессор д-р В. Вутке (W. Wuttke)
Гинекологический центр Геттингенского университета, отделение клинической и экспериментальной эндокринологии, Германия

Профессор д-р Р. Цан (R. K. Zahn)
Институт физиологической химии Майнцкого университета, Германия

Профессор д-р М. Циммерман (M. Zimmermann)
II Физиологический институт Хайдельбергского университета, Германия

ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ И МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Глава 1

ОСНОВЫ КЛЕТОЧНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Й. Дудель

Предмет физиологии. Физиология – это наука о функциональных механизмах живых организмов. Она основывается на анатомии, изучающей различные структуры организма, и из анатомии же ведет свое историческое происхождение. Лишь в нашем столетии биохимия («физиологическая химия») отделилась от физиологии в качестве новой дисциплины, сохранив рассмотрение физических процессов в организме за таким предметом, как физиология. Например, физиологи изучают процессы, которые обеспечивают идентичность живого организма в ходе обмена с окружающей средой и воспроизводство его в последующих поколениях; или же они описывают пути, по которым информация, полученная извне, преобразуется в соответствующие реакции, с помощью которых организм в свою очередь воздействует на окружающую среду.

В любом учебнике физиологии подразумевается, что читатель обладает необходимыми знаниями о строении тех органов, функция которых изучается. Поэтому здесь описание каждой функции сопровождается лишь кратким рассмотрением соответствующих структур, так чтобы анализ физиологических взаимоотношений был более удобочитаемым. Сходным образом детали разнообразных химических процессов, связанных с процессами физиологическими, оставлены учебникам по биохимии. Вместе с тем сейчас становится возможным во все возрастающем числе случаев осветить макроскопические физиологические процессы вплоть до молекулярного уровня. Различие между физиологией и биохимией, таким образом, становится лишь одним из аспектов более общего контекста: физиология рассматривает в основном связь между функциональными процессами и деятельностью организма как единого целого.

Мы начинаем изучение физиологии человека с рассмотрения **клеточных функций**. Клетки – это «кирпичики», из которых построен организм, и они очень сходны у самых различных животных. Функции клеток редко изучаются на клетках человека; амёбы и ткани беспозвоночных, лягушки, крысы и другие животные используются куда чаще. Исчерпывающее обсуждение клеточной физиологии лежит

за пределами задач данной книги. Здесь излагается только то, что имеет непосредственное отношение к основам физиологии человека, а именно механизм и контроль обмена веществ в клетке, между клетками и между клетками и окружающей средой.

1.1. Клетка как единица физиологических процессов обмена

Плазматическая мембрана. Животные клетки ограничены плазматической мембраной (рис. 1.1). На ее строении, очень сходном со строением многих внутриклеточных мембран, мы остановимся несколько подробнее. Основной матрикс мембраны состоит из **липидов**, главным образом фосфатидилхолина. Эти липиды состоят из головной гидрофильной группы, к которой присоединены длинные гидрофобные углеводородные цепи. В воде такие липиды спонтанно формируют двуслойную пленку толщиной 4–5 нм, в которой гидрофильные группы обращены к водной среде, а гидрофобные углеводородные цепи располагаются в два ряда, образуя безводную липидную фазу. Клеточные мембраны представляют собой липидные бислои именно такого типа и содержат гликолипиды, холестерол и фосфолипиды (рис. 1.2). Гидрофильная часть гликолипидов образована олигосахаридами. Гликолипиды всегда располагаются на наружной поверхности плазматической мембраны, причем олигосахаридная часть молекулы ориентирована подобно волоску, погруженному в окружающую среду. Разбросанные среди фосфолипидов в почти равном с ними количестве молекулы холестерола стабилизируют мембрану. Распределение различных липидов во внутреннем и наружном слоях мембраны неодинаково, и даже в пределах одного слоя имеются участки, в которых концентрируются отдельные виды липидов. Такое неравномерное распределение,

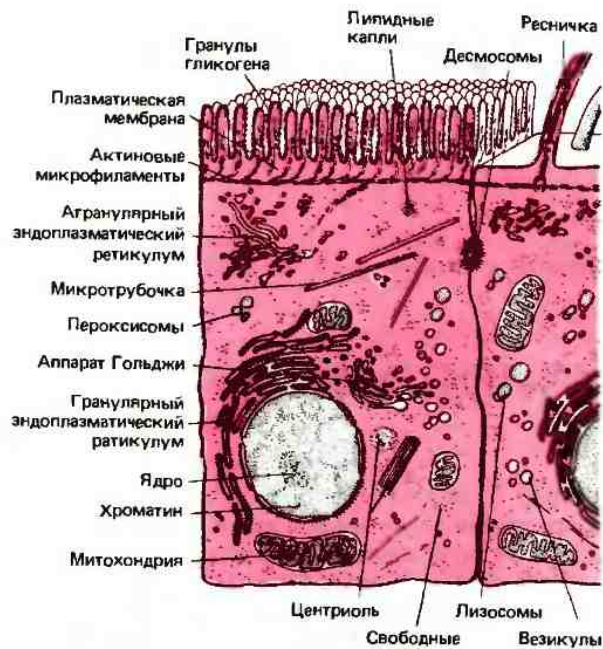


Рис. 1.1. Схематический рисунок клетки, на котором изображены наиболее важные органеллы

вероятно, имеет какое-то, пока еще неясное, функциональное значение.

Главными функциональными элементами, погруженными в сравнительно инертный липидный матрикс мембраны, являются белки (рис. 1.2). Белок по массе составляет от 25 до 75% в различных мембранах, но, поскольку белковые молекулы намного крупнее, чем липидные, 50% по массе эквивалентны соотношению: 1 молекула белка на 50 молекул липида. Одни белки пронизывают мембрану от ее наружной до внутренней поверхности, другие же закреплены в каком-то одном слое. Белковые молекулы обычно ориентированы так, что их гидрофобные группы погружены в липидную мембрану, а полярные гидрофильные группы на поверхности мембраны погружены в водную фазу. Многие белки наружной поверхности мембраны представляют собой гликопротеины; их гидрофильные сахаридные группы обращены во внеклеточную среду.

Мембранные системы внутриклеточных органелл. Примерно половина объема клетки занята органеллами, изолированными от цитозоля мембранами. Общая поверхность мембран внутриклеточных органелл по крайней мере в 10 раз превышает поверхность плазматической мембраны. Наиболее широко распространенная мембранная система — **эндоплазматический ретикулум**, представляющий собой сеть

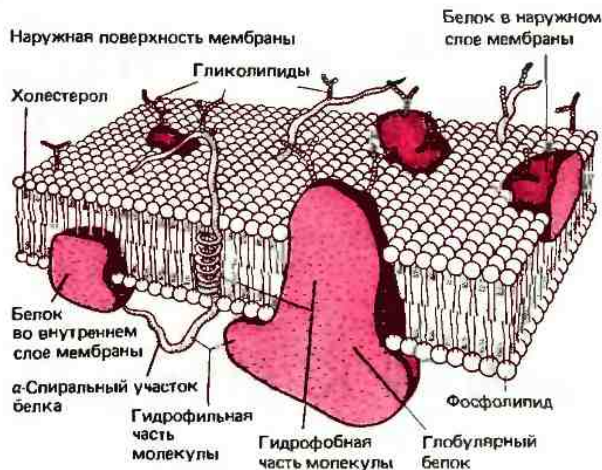


Рис. 1.2. Схематическое изображение плазматической мембраны. Белки погружены в фосфолипидный бислой, причем некоторые из них пронизывают бислой, тогда как другие только закорены на наружном или внутреннем слое [1, 10]

сильно извитых трубочек или мешковидных вытянутых структур; большие участки эндоплазматического ретикулума усеяны рибосомами; такой ретикулум получил название **гранулярного**, или **шероховатого** (рис. 1.1). **Аппарат Гольджи** также состоит из мембрансвязных ламелл, от которых отрываются пузырьки, или везикулы (рис. 1.1). **Лизосомы** и **пероксисомы** — это небольшие специализированные везикулы. Во всех этих разнообразных органеллах мембрана и охватываемое ею пространство содержат специфические наборы ферментов; внутри органелл накапливаются особые продукты обмена, используемые для осуществления различных функций органелл [1, 2, 5].

Ядро и **митохондрии** отличаются тем, что каждая из этих органелл окружена двумя мембранами. Ядро ответственно за кинетический контроль метаболизма; складчатая внутренняя мембрана митохондрий — место окислительного метаболизма; здесь за счет окисления пирувата или жирных кислот синтезируется высокоэнергетическое соединение аденозинтрифосфат (АТФ, или АТР).

Цитоскелет. Цитоплазму, окружающую органеллы, никоим образом нельзя считать аморфной; ее пронизывает сеть цитоскелета. Цитоскелет состоит из микротрубочек, актиновых филаментов и промежуточных филаментов (рис. 1.1). **Микротрубочки** имеют наружный диаметр около 25 нм; они образуются, как и обычный полимер, в результате сборки молекул белка тубулина. **Актиновые филаменты** — сократительные волокна, располагающиеся в при- мембранном слое и во всей клетке — в основном

принимают участие в процессах, связанных с движением. **Промежуточные филаменты** состоят из блоков различного химического состава в разных типах клеток; они образуют разнообразные связи между упомянутыми выше двумя другими элементами цитоскелета. Органеллы и плазматическая мембрана также связаны с цитоскелетом, который не только обеспечивает поддержание формы клетки и положение органелл в ней, но и обуславливает изменение формы клетки и ее подвижность.

Цитозоль. Около половины объема клетки занята цитозолем. Поскольку он приблизительно на 20% (по массе) состоит из белка, это скорее гель, чем водный раствор. Малые молекулы, в том числе органические и неорганические ионы, растворены в водной фазе. Между клеткой и окружающей средой (внеклеточным пространством) происходит обмен ионов; эти обменные процессы будут рассмотрены в следующем разделе. Концентрация ионов во внеклеточном пространстве поддерживается со значительной точностью на постоянном уровне; внутриклеточная концентрация каждого из ионов также имеет специфический уровень, отличающийся от такового вне клетки (табл. 1.1). Наиболее распространенным катионом во внеклеточной среде является Na^+ ; в клетке его концентрация более чем в 10 раз ниже. Напротив, внутри клетки наиболее высокая концентрация K^+ , вне клетки она ниже более чем на порядок. Наибольший градиент между внеклеточной и внутриклеточной концентрациями существует для Ca^{2+} , концентрация свободных ионов которого внутри клетки по крайней мере в 10 000 раз ниже, чем вне ее. Не все ионы растворены в цитозоле, часть их адсорбирована на белках или депонирована в органеллах. Например, в случае Ca^{2+} связанные ионы намного более многочисленны, чем свободные. Большая часть белков цитозоля – ферменты, при участии которых осуществляется множество процессов промежуточного метаболизма: гликолиз и глюконеогенез, синтез или разрушение аминокис-

лот, синтез белка на рибосомах (рис. 1.1). В цитозоле содержатся также капли липидов и гранулы гликогена, служащие резервами важных молекул.

1.2. Обмен веществами между клеткой и окружающей средой

Мы кратко описали строение клетки, чтобы использовать это описание для рассмотрения основ клеточной физиологии. Клетку ни в коем случае нельзя считать статичным образованием, поскольку здесь происходит постоянный обмен веществами между различными внутриклеточными компартментами, а также между компартментами и окружающей средой. Структуры клетки находятся в динамическом равновесии, и взаимодействия клеток между собой и с внешней средой являются необходимым условием для поддержания жизни функционирующего организма. В данной главе мы рассмотрим фундаментальные механизмы такого обмена. В последующих главах эти механизмы будут рассмотрены в приложении к нервной клетке и ее функциям; однако те же самые механизмы лежат в основе функционирования всех других органов.

Диффузия. Простейшим процессом перемещения вещества является диффузия. В растворах (или газах) атомы и молекулы перемещаются свободно, а разность концентраций уравнивается благодаря диффузии. Рассмотрим два объема, заполненные жидкостью или газом (рис. 1.3), в которых вещества имеют концентрации c_1 и c_2 и разделены слоем с площадью поверхности A и толщиной d . Поток вещества m за время t описывается *первым законом диффузии Фика*:

$$dm/dt = D \frac{A}{d} (c_1 - c_2) = D \frac{A}{d} \Delta c, \quad (1)$$

где D – коэффициент диффузии, постоянный для данного вещества, растворителя и температуры. В более общем виде для разности концентраций dc на расстоянии dx

$$dm/dt = -D \cdot A \cdot dc/dx, \quad (2)$$

поток через сечение A пропорционален градиенту концентрации dc/dx . Знак «минус» возникает в уравнении потому, что изменение концентрации по направлению x – отрицательно.

Диффузия – это наиболее важный процесс, благодаря которому большая часть молекул в водных растворах перемещается на небольшие расстояния. Это относится и к их движению в клетке постольку, поскольку диффузии не препятствуют мембраны. Множество веществ могут свободно диффундировать через липидные мембраны, в особенности вода и растворенные газы, такие, как O_2 и CO_2 . Жиро-

Таблица 1.1. Внутри- и внеклеточные концентрации ионов в мышечных клетках гомойотермных животных. A^- – «высокомолекулярные клеточные анионы»

Внутриклеточная концентрация		Внеклеточная концентрация	
Na^+	12 ммоль · л ⁻¹	Na^+	145 ммоль · л ⁻¹
K^+	155 ммоль · л ⁻¹	K^+	4 ммоль · л ⁻¹
Ca^{2+}	10^{-8} – 10^{-7} моль · л ⁻¹	Ca^{2+}	2 ммоль · л ⁻¹
Cl^-	4 ммоль · л ⁻¹	Cl^-	120 ммоль · л ⁻¹
HCO_3^-	8 ммоль · л ⁻¹	HCO_3^-	27 ммоль · л ⁻¹
A^-	155 ммоль · л ⁻¹	Прочие катионы	5 ммоль · л ⁻¹

Потенциал покоя –90 мВ

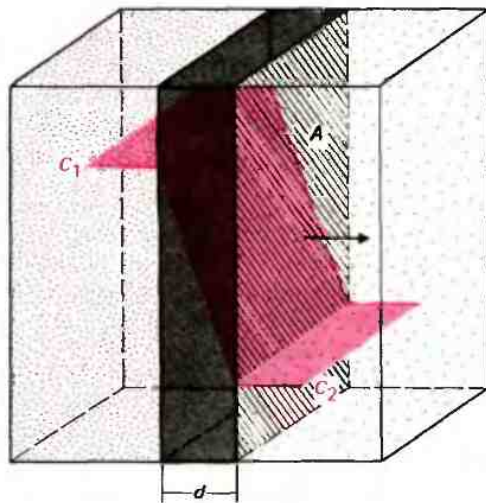


Рис. 1.3. Количественная схема диффузии. Два пространства разделены слоем толщиной d и площадью A . C_1 - высокая концентрация частиц в левой части объема, C_2 - низкая концентрация частиц в правой части; розовая поверхность - концентрационный градиент в диффузионном слое. Диффузионный поток dm/dt - см. уравнение (1)

растворимые вещества также хорошо диффундируют через мембраны; это касается и полярных молекул достаточно малого размера, таких, как этанол и мочевины, тогда как сахара проходят через липидный слой с трудом. Вместе с тем липидные слои практически непроницаемы для заряженных молекул, в том числе даже для неорганических ионов. Для неэлектролитов уравнение диффузии (1) обычно преобразуют, соединяя характеристики мембраны и диффундирующего вещества в один параметр - *проницаемость* (P):

$$dm/dt = P \cdot A \cdot \Delta c. \quad (3)$$

На рис. 1.4 сравниваются *проницаемости* (P) липидной мембраны для различных молекул.

Диффузия через мембранные поры. Плазматическая мембрана (и другие клеточные мембраны) проницаемы не только для веществ, диффундирующих через липидный слой, но и для многих ионов, сахаров, аминокислот и нуклеотидов. Эти вещества преодолевают мембрану через поры, образованные транспортными белками, погруженными в мембрану. Внутри таких белков имеется заполненный водой канал диаметром менее 1 нм, через который могут диффундировать малые молекулы. Они движутся по градиенту концентрации, и если они несут заряд, то их движение по каналам регулируется также мембранным потенциалом. Мембранные каналы обладают относительной избирательностью

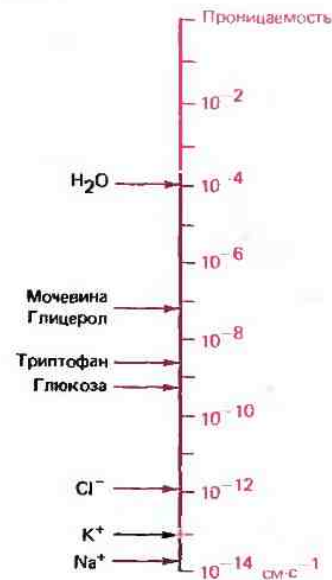


Рис. 1.4. Проницаемость искусственных липидных биослоев для различных веществ

по отношению к типу молекул, которые могут через них проходить. Существуют, например, калиевые, натриевые и кальциевые каналы, каждый из которых непроницаем практически для любого иона, кроме специфического. Такая *избирательность* обусловлена зарядом или структурой мест связывания в стенках канала, что облегчает транспорт специфической молекулы и предотвращает проникновение через канал других веществ (рис. 1.5, А) [1, 3].

За поведением мембранных ионных каналов легко наблюдать, поскольку возникающий при движении ионов ток можно измерить, причем даже для одиночного канала. Показано, что каналы спонтанно и с высокой частотой меняют свое состояние от открытого к закрытому. Для калиевого канала характерны импульсы тока амплитудой около 2 пА ($2 \cdot 10^{-12}$ А) и длительностью в несколько миллисекунд (см. рис. 2.12, стр. 37) [3]. За этот период через него проходят десятки тысяч ионов. Переход белков из одной конформации в другую изучают методами рентгеновской дифракции, мессбауэровской спектроскопии и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). Белки, таким образом, являются очень динамичными подвижными структурами, а канал, проходящий через белок, не просто жесткая, наполненная водой трубка (рис. 1.5, А), но лабиринт быстро движущихся молекулярных групп и зарядов. Эта динамическая характеристика канала отражается в **энергетическом профиле канала**, показанном на рис. 1.5, Б. Здесь по оси абсцисс представлена длина канала от внешнего раствора с концентрацией ионов c_0 и потенциалом 0 до внутреннего раствора с концентрацией c_1 и потенциалом E . По оси орди-

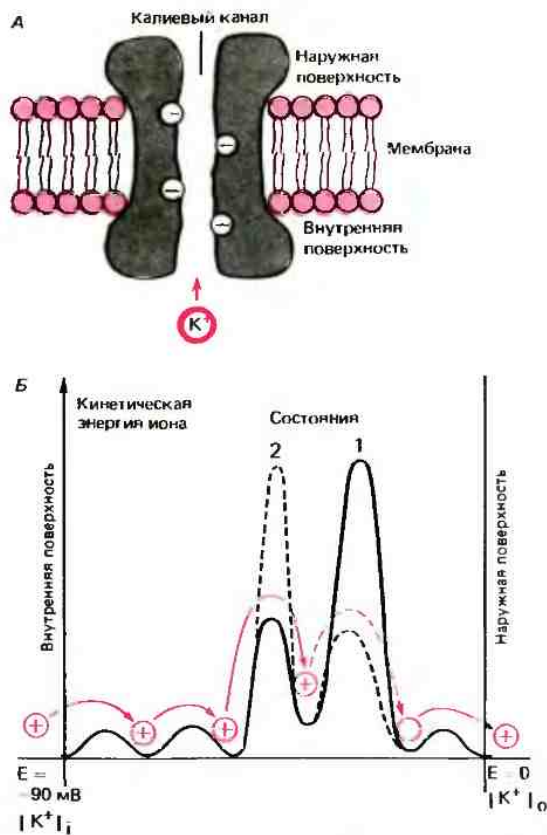


Рис. 1.5. А. Схема белка, образующего калиевый канал, погруженный в липидный бислой плазматической мембраны. Четыре отрицательных заряда зафиксированы на «стенке» канала. Б. Схематический энергетический профиль канала, показанного на рис. А. По оси *ординат* отложены величины кинетической энергии, необходимые для прохождения канала; по оси *абсцисс* — расстояние между внутренней и наружной поверхностями мембраны. Энергетические минимумы соответствуют местам связывания положительно заряженных ионов с фиксированными отрицательными зарядами в стенке канала. Энергетические максимумы соответствуют препятствиям диффузии в канале. Предполагается, что конформация канального белка спонтанно осциллирует; варианты энергетических профилей изображены *сплошными* и *штриховыми* линиями; эти осцилляции в значительной степени облегчают связывание ионов при преодолении энергетического барьера (по [14] с изменениями)

нат представлены уровни энергии иона в местах связывания канала; пик на графике представляет барьер проницаемости, который энергия иона должна превосходить для проникновения через канал, а «провал» графика — сравнительно стабильное состояние (связывание). Несмотря на препятствие в виде энергетического пика, ион может проникнуть через канал, если энергетический профиль спонтан-

но циклически меняется; ион, таким образом, может внезапно оказаться «по ту сторону» энергетического пика и может продолжить движение в клетку. В зависимости от заряда, размеров и степени гидратации иона и его способности связываться со структурами стенок канала энергетический профиль канала варьирует для различных ионов, чем может объясняться избирательность отдельных типов каналов.

Диффузионное равновесие ионов. Диффузия различных ионов через мембранные каналы должна была бы привести к устранению различий в концентрациях между вне- и внутриклеточной средами. Как, однако, видно из табл. 1.1, такие различия сохраняются, следовательно, должно существовать некое **равновесие** между диффузией и другими процессами транспорта через мембрану. Следующие два раздела касаются тех путей, с помощью которых такое равновесие устанавливается. В случае ионов на диффузионное равновесие влияет их заряд. Диффузия незаряженных молекул обеспечивается разностью концентраций Δc , и, когда концентрации уравниваются, собственно транспорт прекращается. На заряженные частицы дополнительно влияет электрическое поле. Например, когда ион калия выходит из клетки по градиенту своей концентрации, он несет один положительный заряд. Таким образом, внутриклеточная среда становится более отрицательно заряженной, в результате чего на мембране возникает разность потенциалов. Внутриклеточный отрицательный заряд препятствует выходу из клетки новых ионов калия, а те ионы, которые все же выйдут из клетки, еще больше увеличат заряд на мембране. Поток ионов калия прекращается, когда действие электрического поля компенсирует диффузионное давление вследствие разности концентраций. Ионы продолжают проходить через мембрану, но в равных количествах в обоих направлениях. Следовательно, для данной разности концентраций ионов на мембране существует **равновесный потенциал** $E_{\text{ион}}$, при котором поток ионов через мембрану прекращается. Равновесный потенциал может быть легко определен с помощью **уравнения Нернста**:

$$E_{\text{ион}} = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{\text{Внеклеточная концентрация иона}}{\text{Внутриклеточная концентрация иона}}, \quad (4)$$

где R — газовая постоянная, T — абсолютная температура, z — валентность иона (отрицательная для анионов), а F — число Фарадея. Если подставить в уравнение константы, то при температуре тела ($T = 310\text{K}$) равновесный потенциал для ионов калия E_K равен:

$$E_K = -61 \text{ мВ} \cdot \log \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o}. \quad (5)$$

Если $\frac{[K^+]_i}{[K^+]_o} = 39$, как это следует из табл. 1.1, тогда $E_K = -61 \text{ мВ} \cdot \log 39 = -61 \text{ мВ} \cdot 1,59 = -97 \text{ мВ}$.

Действительно, было обнаружено, что все клетки имеют *мембранный потенциал*; в мышечных клетках млекопитающих его уровень составляет около -90 мВ . В зависимости от условий и относительных концентраций ионов клетки могут иметь мембранный потенциал в пределах от -40 до -120 мВ . Для клетки в приведенном выше примере (табл. 1.1) потенциал покоя, равный примерно -90 мВ , показывает, что потоки ионов калия через мембранные каналы находятся приблизительно в равновесии. Это неудивительно, поскольку в покое мембране открытое состояние калиевых каналов наиболее вероятно, т.е. мембрана наиболее проницаема для ионов калия. Мембранный потенциал, однако, определяется потоками и других ионов.

Легкость, с которой незаряженные частицы могут диффундировать через мембрану, количественно представлена в уравнении (3). Проницаемость для заряженных частиц описывается несколько более сложным уравнением:

$$P = \frac{\mu \cdot R \cdot T}{d \cdot F}, \quad (6)$$

где μ — подвижность иона в мембране, d — толщина мембраны, а R , T и F — известные термодинамические постоянные. Определенные таким образом значения проницаемости для различных ионов могут быть использованы для расчета мембранного потенциала E_m , когда ионы калия, натрия и хлора проходят через мембрану одновременно (с проницаемостью P_K , P_{Na} и P_{Cl} соответственно). При этом предполагается, что потенциал падает в мембране равномерно, так что напряженность поля постоянна. В этом случае применяется *уравнение Гольдмана, или уравнение постоянного поля* [6, 12]:

$$E_m = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}. \quad (7)$$

Для большинства клеточных мембран P_K приблизительно в 30 раз выше, чем P_{Na} (см. также разд. 1.3). Относительная величина P_{Cl} сильно варьирует; для многих мембран P_{Cl} мала по сравнению с P_K , однако для других (например, в скелетных мышцах) P_{Cl} значительно выше, чем P_K .

Активный транспорт, натриевый насос. В предыдущем разделе описаны пассивная диффузия ионов и образующийся вследствие этого мембранный потенциал при заданных внутри- и внеклеточных концентрациях ионов. Однако в результате этого процесса концентрация ионов внутри клетки стабилизируется не автоматически, поскольку мембранный

потенциал несколько более электроотрицателен, чем E_K , и намного — по сравнению с E_{Na} (около $+60 \text{ мВ}$). Благодаря диффузии внутриклеточные концентрации ионов, по крайней мере калия и натрия, должны уравниваться с внеклеточными. Стабильность градиента ионов достигается посредством активного транспорта: мембранные белки переносят ионы через мембрану против электрического и (или) концентрационного градиентов, потребляя для этого метаболическую энергию. Наиболее важный процесс активного транспорта — это работа Na/K -насоса, существующего практически во всех клетках; насос выкачивает ионы натрия из клетки, одновременно накачивая ионы калия внутрь клетки. Таким образом обеспечивается низкая внутриклеточная концентрация ионов натрия и высокая — калия (табл. 1.1). Градиент концентрации ионов натрия на мембране имеет специфические функции, связанные с передачей информации в виде электрических импульсов (см. разд. 2.2), а также с поддержанием других активных транспортных механизмов и регулирования объема клетки (см. ниже). Поэтому неудивительно, что более 1/3 энергии, потребляемой клеткой, расходуется на Na/K -насос, а в некоторых наиболее активных клетках на его работу расходуется до 70% энергии [1, 11].

Na/K -транспортный белок представляет собой АТФазу. На внутренней поверхности мембраны она расщепляет АТФ на АДФ и фосфат (рис. 1.6). На транспортировку трех ионов натрия из клетки и одновременно двух ионов калия в клетку используется энергия одной молекулы АТФ, т.е. суммарно за один цикл из клетки удаляется один положительный заряд. Таким образом, Na/K -насос является электрогенным (создает электрический ток через мембрану), что приводит к увеличению электроотрицательности мембранного потенциала приблизительно на 10 мВ . Транспортный белок выполняет эту операцию с высокой скоростью: от 150 до 600 ионов натрия в секунду. Аминокислотная последовательность транспортного белка известна, однако еще не ясен механизм этого сложного обменного транспорта. Данный процесс описывают с использованием энергетических профилей переноса белками ионов натрия или калия (рис. 1.5, Б). По характеру изменения этих профилей, связанных с постоянными изменениями конформации транспортного белка (процесс, требующий затраты энергии), можно судить о стехиометрии обмена: два иона калия обмениваются на три иона натрия.

Na/K -насос, как и изолированная Na^+/K^+ -зависимая мембранная АТФаза, специфически ингибируется сердечным гликозидом убаином (строфантинном). Поскольку работа Na/K -насоса представляет собой многоступенчатую химическую реакцию, она, подобно всем химическим реакциям, в значительной степени зависит от температуры, что проде-

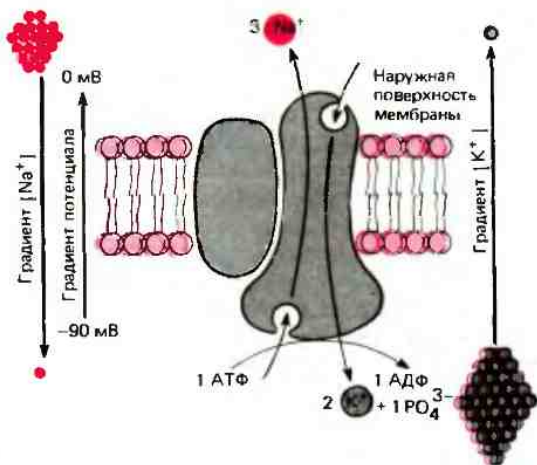


Рис. 1.6. Схема Na/K-насоса -АТФазы (погруженной в липидный бислой плазматической мембраны), которая за один цикл выносит из клетки три иона Na^+ против градиентов потенциала и концентрации и приносит в клетку два иона K^+ . В ходе этого процесса одна молекула АТФ расщепляется на АДФ и фосфат. На схеме АТФаза показана как димер, состоящий из большой (функциональной) и малой субъединиц; в мембране она существует как тетрамер, образованный двумя большими и двумя малыми субъединицами.

монстрировано на рис. 1.7. Здесь поток ионов натрия из мышечных клеток показан относительно времени; практически это эквивалентно потоку ионов натрия, опосредованному работой Na/K-насоса, потому что пассивный поток ионов натрия против градиентов концентрации и потенциала крайне мал. Если препарат охладить примерно на 18°C , то поток ионов натрия из клетки быстро уменьшится в 15 раз, а сразу после нагревания восстановится до исходного уровня. Такое уменьшение потока ионов натрия из клетки в несколько раз больше, чем то, которое бы соответствовало температурной зависимости процесса диффузии или простой химической реакции. Сходный эффект наблюдается, когда запас метаболической энергии истощается в результате отравления динитрофенолом (ДНФ) (рис. 1.7, Б). Следовательно, поток ионов натрия из клетки обеспечивается энергозависимой реакцией — активным насосом. Другой характеристикой насоса наряду со значительной температурной и энергетической зависимостью является наличие уровня насыщения (как и у всех других химических реакций); это означает, что скорость работы насоса не может возрастать бесконечно при повышении концентрации транспортируемых ионов (рис. 1.8). В отличие от этого поток пассивно диффундирующего вещества растет пропорционально разности концентраций в соответствии с законом диффузии (уравнения 1 и 2).

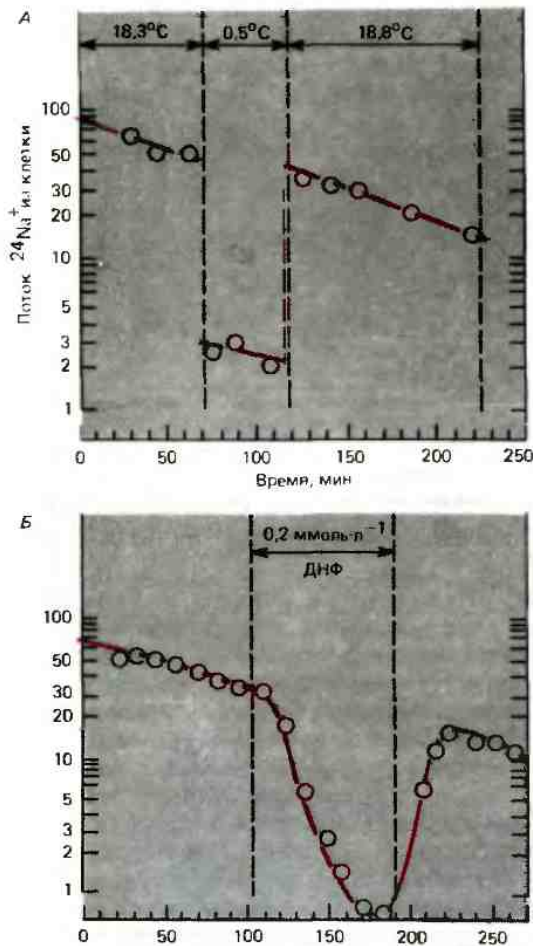


Рис. 1.7. А, Б. Активный транспорт Na^+ . Ось ординат: поток радиоактивного $^{24}\text{Na}^+$ из клетки (имп. · мин $^{-1}$). Ось абсцисс: время с начала эксперимента. А. Клетка охлаждена с $18,3^\circ$ до $0,5^\circ\text{C}$; поток Na^+ из клетки в этот период заторможен. Б. Подавление потока Na^+ из клетки динитрофенолом (ДНФ) в концентрации $0,2 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ (по [13] с изменениями)

Помимо Na/K-насоса плазматическая мембрана содержит по крайней мере еще один насос — кальциевый; это насос откачивает ионы кальция (Ca^{2+}) из клетки и участвует в поддержании их внутриклеточной концентрации на крайне низком уровне (табл. 1.1). Кальциевый насос присутствует с очень высокой плотностью в саркоплазматическом ретикулеуме мышечных клеток, которые накапливают ионы кальция в результате расщепления молекул АТФ (см. гл. 4).

Воздействие Na/K-насоса на мембранный потенциал и объем клетки. На рис. 1.9 показаны различные компоненты мембранного тока и приведены внутриклеточные концентрации ионов, которые обе-

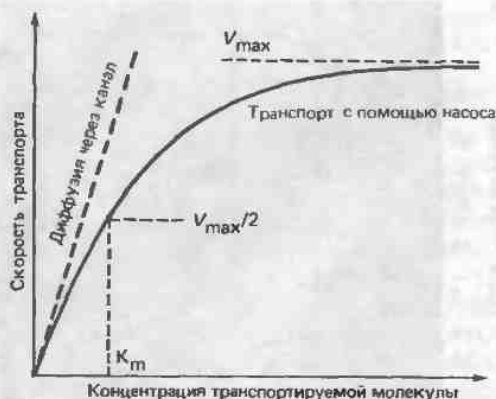


Рис. 1.8. Соотношение между скоростью транспорта молекул и их концентрацией (в месте входа в канал или в месте связывания насоса) при диффузии через канал или при насосном транспорте. Последний при высоких концентрациях насыщается (максимальная скорость, $V_{\max}$); значение по оси абсцисс, соответствующее половине максимальной скорости насоса ($V_{\max}/2$), является равновесной концентрацией K_m .

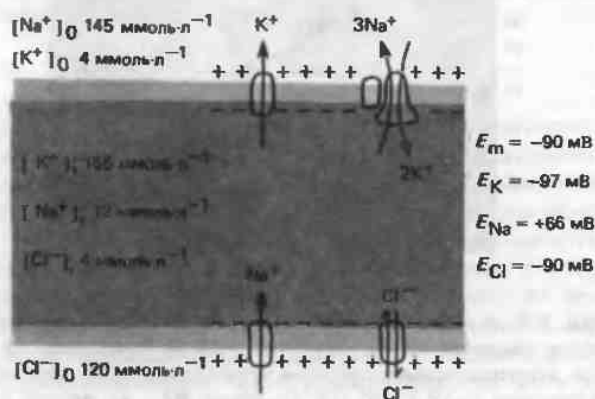


Рис. 1.9. Схема, показывающая концентрации Na^+ , K^+ и Cl^- внутри и вне клетки и пути проникновения этих ионов через клеточную мембрану (через специфические ионные каналы или с помощью Na/K -насоса. При данных концентрационных градиентах равновесные потенциалы E_{Na} , E_K и E_{Cl} равны указанным, мембранный потенциал $E_m = -90 \text{ mV}$

спешивают их существование. Через калиевые каналы наблюдается выходящий ток ионов калия, так как мембранный потенциал несколько более электроположителен, чем равновесный потенциал для ионов калия. Общая проводимость натриевых каналов намного ниже, чем калиевых, т.е. натриевые каналы открыты намного реже, чем калиевые при потенциале покоя; однако в клетку входит примерно столько же ионов натрия, сколько выходит из нее ионов калия, потому что для диффузии ионов натрия в клетку необходимы большие градиенты концентрации и потенциала. Na/K -насос обеспечивает

идеальную компенсацию пассивных диффузионных токов, так как переносит ионы натрия из клетки, а ионы калия – в нее. Таким образом, насос является электрогенным за счет разницы в числе перенесенных в клетку и из клетки зарядов, что при нормальной скорости его работы создает мембранный потенциал, примерно на 10 мВ более электроотрицательный, чем если бы он образовывался только за счет пассивных потоков ионов (см. уравнение 7). В результате мембранный потенциал приближается к калиевому равновесному потенциалу, что уменьшает утечку ионов калия. Активность Na/K -насоса регулируется внутриклеточной концентрацией ионов натрия. Скорость работы насоса замедляется при снижении концентрации ионов натрия, подлежащих выводу из клетки (рис. 1.8), так что работа насоса и поток ионов натрия внутрь клетки уравниваются друг друга, поддерживая внутриклеточную концентрацию ионов натрия на уровне примерно 10 ммоль·л⁻¹.

Чтобы поддерживать равновесие между насосными и пассивными мембранными токами, необходимо намного больше молекул Na/K -насоса, чем канальных белков для ионов калия и натрия. При открытом состоянии канала через него проходят десятки тысяч ионов за несколько миллисекунд (см. выше), а поскольку канал обычно открывается несколько раз в секунду, всего за это время через него проходит более 10^5 ионов. Одиночный насосный белок перемещает несколько сотен ионов натрия в секунду, следовательно, плазматическая мембрана должна содержать примерно в 1000 раз больше насосных молекул, чем канальных. Измерения канальных токов в покое показали наличие в среднем одного калиевого и одного натриевого открытого канала на 1 μm^2 мембраны; из этого следует, что на том же пространстве должно присутствовать около 1000 молекул Na/K -насоса, т.е. расстояние между ними составляет в среднем 34 нм; диаметр насосного белка, как и канального, составляет 8–10 нм. Таким образом, мембрана достаточно плотно насыщена насосными молекулами [11].

Тот факт, что поток ионов натрия внутрь клетки, а ионов калия – из клетки компенсируется работой насоса, имеет и другое следствие, заключающееся в сохранении стабильного осмотического давления и постоянного объема. Внутри клетки существует высокая концентрация крупных анионов, главным образом белков (A^- в табл. 1.1), которые не способны проникать через мембрану (или проникают через нее очень медленно) и поэтому являются фиксированным компонентом внутри клетки. Чтобы уравновесить заряд этих анионов, необходимо равное количество катионов. Благодаря действию Na/K -насоса этими катионами в основном оказываются ионы калия. Существенное повышение внутриклеточной концентрации ионов могло бы происходить только при возрастании концентрации анионов вследствие потока Cl^- по градиенту концентрации в клетку (табл. 1.1), но мембранный потенциал противодействует этому. Входящий ток Cl^- наблюдается только до тех пор, пока не будет достигнут равновесный потенциал для ионов хлора;

это наблюдается, когда градиент ионов хлора практически противоположен градиенту ионов калия, так как ионы хлора заряжены отрицательно (уравнение 4). Таким образом, устанавливается низкая внутриклеточная концентрация ионов хлора, соответствующая низкой внеклеточной концентрации ионов калия. Результатом является ограничение общего количества ионов в клетке. Если мембранный потенциал падает при блокаде Na/K-насоса, например при аноксии, то равновесный потенциал для ионов хлора снижается, а внутриклеточная концентрация ионов хлора соответственно повышается. Восстанавливая равновесие зарядов, ионы калия также входят в клетку; суммарная концентрация ионов в клетке возрастает, что повышает осмотическое давление; это заставляет воду поступать в клетку. Клетка набухает. Такое набухание наблюдается *in vivo* в условиях недостатка энергии.

Концентрационный градиент Na^+ как движущая сила мембранного транспорта. Значение Na/K-насоса для клетки не ограничивается стабилизацией нормальных градиентов K^+ и Na^+ на мембране. Энергия, запасенная в мембранном градиенте Na^+ , часто используется для обеспечения мембранного транспорта других веществ. Например, на рис. 1.10 показан «симпорт» Na^+ и молекулы сахара в клетку. Мембранный транспортный белок переносит молекулу сахара в клетку даже против градиента концентрации, в то же время Na^+ движется по градиенту концентрации и потенциала, обеспечивая энергию для транспорта сахаров. Такой транспорт сахаров полностью зависит от существования высокого градиента Na^+ ; если внутриклеточная концентрация Na^+ существенно возрастает, то транспорт сахаров прекращается. Для различных сахаров существуют разные симпортные системы. Транспорт аминокислот в клетку сходен с транспортом сахаров, показанным на рис. 1.10; он также обеспечивается градиентом Na^+ ; существует по крайней мере пять различных систем симпорта, каждая из которых специализирована для какой-либо одной группы родственных аминокислот.

Помимо симпортных систем существуют также «антипортные». Одна из них, например, за один цикл переносит один ион кальция из клетки в обмен на три входящих иона натрия (рис. 1.10). Энергия для транспорта Ca^{2+} образуется за счет входа трех ионов натрия по градиенту концентрации и потенциала. Этой энергии достаточно (при потенциале покоя) для поддержания высокого градиента ионов кальция (от менее 10^{-7} моль $\cdot$ л $^{-1}$ внутри клетки до приблизительно 2 ммоль $\cdot$ л $^{-1}$ вне клетки).

Эндо- и экзоцитоз. Для некоторых веществ, которые поступают в клетку или должны быть выведены

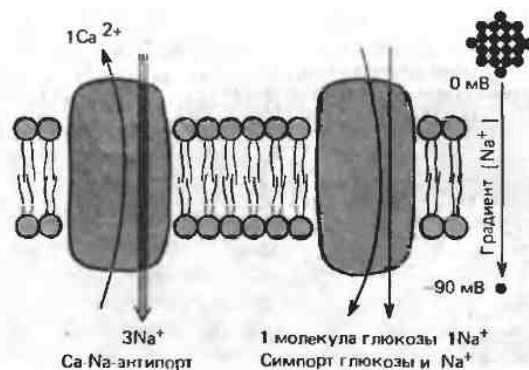


Рис. 1.10. Белки, погруженные в липидный бислой мембраны, опосредуют симпорт глюкозы и Na^+ в клетку, а также $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -антипорт, в котором движущей силой является градиент Na^+ на клеточной мембране

из нее, транспортные каналы отсутствуют; к таким веществам относятся, например, белки и холестерол. Они могут проходить через плазматическую мембрану в везикулах, или пузырьках, с помощью эндо- и экзоцитоза. На рис. 1.11 показаны основные механизмы этих процессов. При экзоцитозе определенные органеллы (см. ниже) формируют везикулы, заполненные веществом, которое необходимо вывести из клетки, например гормонами или ферментами внеклеточного действия. Когда такие везикулы достигают плазматической мембраны, их липидная мембрана сливается с ней, давая таким образом возможность содержимому выйти во внешнюю среду. При противоположном процессе – эндоцитозе – плазматическая мембрана инвагинирует, образуя ямку, которая затем углубляется и замыкается, формируя внутриклеточную везикулу, заполненную внеклеточной жидкостью и некоторыми макромолекулами. Чтобы обеспечить это слияние мембран и замыкание везикулы, сократительные элементы цитоскелета действуют совместно с самими мембранами (см. ниже). При эндоцитозе не всегда происходит просто захват внеклеточной среды в клетку. В клеточной мембране содержатся часто организованные в специализированные группы специфические рецепторы к макромолекулам, таким, как инсулин или антигены. После того как эти макромолекулы свяжутся со своими рецепторами, в окружающем рецептор участке мембраны происходит эндоцитоз, и макромолекула избирательно транспортируется в клетку (рис. 1.12, Б).

Эндо- и экзоцитоз происходят в клетках непрерывно. Количество мембранного материала, совершающего оборот, значительно; в течение 1 ч макрофаг поглощает в виде везикул двойную площадь поверхности своей цитоплазматической мембраны. В большинстве клеток оборот мембранного материала происходит не столь интенсивно, но все же должен быть значительным.

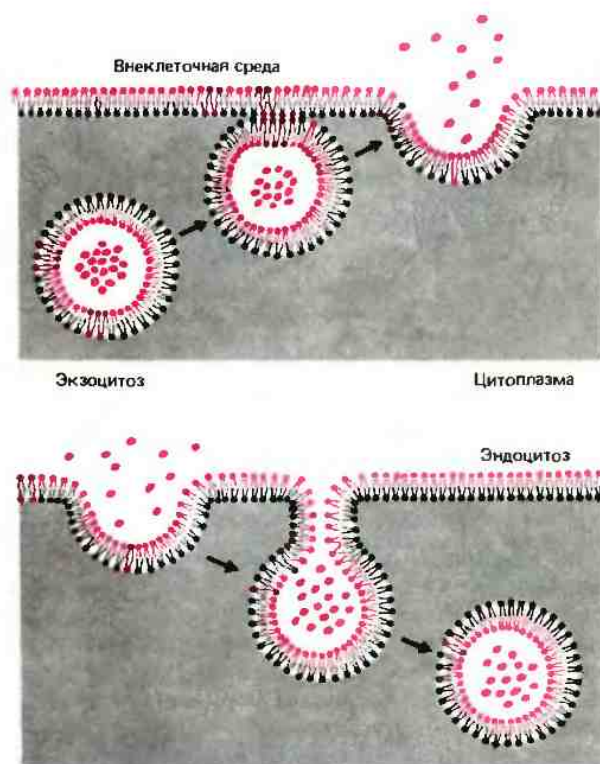


Рис. 1.11. Экзоцитоз и эндоцитоз. *Вверху:* внутриклеточная везикула сливается с липидным бислоем плазматической мембраны и открывается во внеклеточное пространство. Этот процесс называется экзоцитозом. *Внизу:* плазматическая мембрана инвагинирует на небольшом участке и отщипывает везикулу, заполненную внеклеточным материалом. Этот процесс называют эндоцитозом

1.3. Перенос веществ внутри клетки

Эндо- и экзоцитоз—это не только процессы транспорта веществ через клеточную мембрану, но и процессы обмена мембран—структурных компонентов самой клетки. Предметом рассмотрения в данном разделе и являются другие сходные транспортные процессы в клетке и ее органеллах.

Диффузия. Естественно, что в цитозоле разность концентраций устраняется за счет диффузии; то же самое справедливо и для жидкостей, заключенных в органеллах. Из-за высокой концентрации растворенного белка диффузия здесь протекает намного медленнее, чем в воде. Липидные мембраны—вокруг клетки и в составе органелл—это двумерные жидкости, в которых происходит диффузия. Липиды в мембранном бислое диффундируют в пределах собственного слоя, редко переходя из одного в другой. Погруженные в них белки также

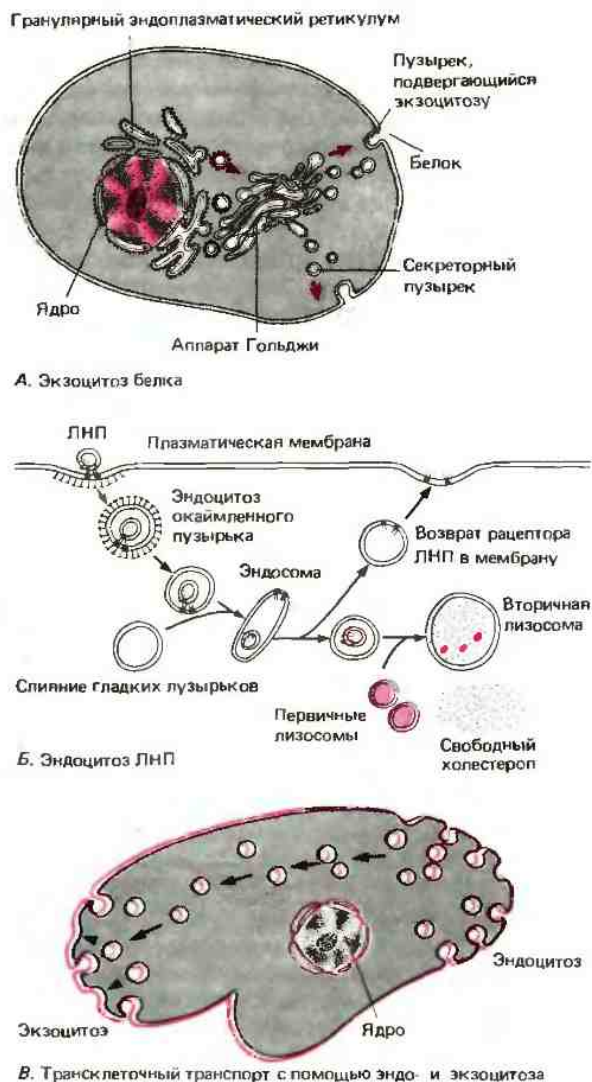


Рис. 1.12. А–В. Схема процессов, включающих экзо- и эндоцитоз. А. Белок, синтезированный в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, транспортируется посредством аппарата Гольджи к плазматической мембране, где секретируется путем экзоцитоза. Б. Холестерол, связанный с частицами ЛНП (липопротеина низкой плотности), присоединяется к плазматической мембране, индуцирует образование эндоцитозного пузырька в этом участке мембраны и транспортируется к лизосомам, где высвобождается. В. Внеклеточный материал, захваченный в процессе эндоцитоза (на рисунке *справа*), транспортируется через клетку в везикулах, или пузырьках, и выделяется посредством экзоцитоза (на рисунке *слева*)

достаточно подвижны; они вращаются вокруг оси, перпендикулярной к мембране, или диффундируют латерально с весьма различными константами диффузии, в 2–10 000 раз медленнее, чем фосфолипиды. Так, если некоторые белки перемещаются в липид-

ном слое свободно и с такой же скоростью, как сами липидные молекулы, то другие закорены, т.е. довольно прочно связаны с цитоскелетом. Существуют «постоянные» агрегаты специфических белков в мембране, например пре- и постсинаптические структуры нервных клеток (с. 61). Свободно перемещающиеся белки можно продемонстрировать путем связывания их с флуоресцентными красителями, свечение которых индуцируют, освещая кратковременными вспышками маленький участок мембраны. Такие эксперименты показывают, что менее чем за 1 мин связавшиеся с красителем белки равномерно распределяются по мембране на расстояния до 10 мкм.

Активный транспорт в мембранах органелл. Процессы активного транспорта, которые играют жизненно важную роль в функционировании плазматической мембраны, протекают также и внутри клетки – в мембранах органелл. Специфическое содержимое различных органелл создается отчасти благодаря внутреннему синтезу, а отчасти – за счет активного транспорта из цитозоля. Одним из примеров последнего является упоминавшийся выше Ca^{2+} -насос в саркоплазматическом ретикулеуме мышечных клеток. Особенно интересно, что в случае синтеза АТФ в митохондриях действует принцип, обратный тому, что имеет место в АТФазных насосах плазматической мембраны (рис. 1.6). При синтезе АТФ окислительный метаболизм приводит к образованию крутого градиента H^+ на внутренних мембранах. Этот градиент является движущей силой для процесса, обратного насосному циклу активного транспорта молекул: ионы H^+ движутся через мембрану по градиенту, а высвобождающаяся в результате этого энергия обеспечивает синтез АТФ из АДФ и фосфата. Образовавшаяся АТФ в свою очередь обеспечивает энергией клетку, в том числе и для активного транспорта.

Транспорт в везикулах. В клетке имеется большое число органелл и связанных с ними везикул (рис. 1.1). Эти органеллы, а везикулы особенно, находятся в постоянном движении, транспортируя свое содержимое к другим органеллам или к плазматической мембране. Везикулы могут также мигрировать из клеточной мембраны к органеллам, как при эндоцитозе.

Процесс секреции белка представлен на рис. 1.12, А. Белок синтезируется вблизи ядра клетки на рибосомах, связанных с эндоплазматическим ретикуломом (так называемый гранулярный, или шероховатый, эндоплазматический ретикулум); попав в эндоплазматический ретикулум, белок упаковывается в транспортные везикулы, которые отделяются от органеллы и мигрируют к аппарату Гольджи. Здесь они сливаются с цистернами аппарата Гольджи, где

белок модифицируется (т.е. превращается в гликопротеин). На концах цистерн везикулы снова отделяются. Несущие модифицированный белок секреторные везикулы движутся к плазматической мембране и выделяют содержимое путем экзоцитоза.

Другой пример транспортного пути в клетке показан на рис. 1.12, Б; это – поглощение холестерина клеткой. Транспортруемый в крови холестерол связан в основном с белками, например частицами «липопротеина низкой плотности» (ЛНП). Такие частицы присоединяются к специфическим, содержащим рецепторы к ЛНП участкам мембраны, где происходит эндоцитоз и ЛНП переносится внутрь клетки в «окаймленных» везикулах. Эти везикулы сливаются, образуя эндосомы и утрачивая в ходе этого процесса «окаймление». Эндосомы в свою очередь сливаются с первичными лизосомами, содержащими преимущественно гидролитические ферменты, и образуют вторичные, более крупные лизосомы. В них холестерол высвобождается из частиц ЛНП и диффундирует в цитозоль, где становится доступным, например, для синтеза липидных мембран. От эндосом также отделяются везикулы, не содержащие ЛНП, которые особым путем движутся к плазматической мембране и сливаются с ней, возвращая мембранный материал и, вероятно, рецепторы к ЛНП. С момента связывания частицы ЛНП с мембраной до высвобождения холестерола из вторичной лизосомы проходит 10–15 мин. Нарушения в связывании и поглощении ЛНП, т.е. в снабжении клетки холестеролом, играют решающую роль в развитии серьезного и широко распространенного заболевания – атеросклероза («отверждение» артерий).

Существует множество других транспортных путей, сходных с показанными на рис. 1.11 и 1.12, А, с помощью которых движутся в клетке специфические везикулы. Неизвестно, как именно они передвигаются, но в этот процесс, вероятно, вовлечены элементы цитоскелета. Везикулы могут скользить по микротрубочкам, в этом случае энергия для движения, по-видимому, обеспечивается связанным с везикулами белком – АТФазой (см. ниже). Остается совершенно непонятным, как множество различных везикул, двигаясь одна за другой во всех направлениях, попадают по назначению. Они, очевидно, должны быть «помечены» таким образом, чтобы это распознавалось транспортной системой и преобразовывалось в целенаправленное движение.

Транспорт путем образования и разрушения органелл. До сих пор мы рассматривали эндо- и экзоцитоз как процессы транспортировки содержимого везикул. Существует и другой аспект этих процессов, заключающийся в том, что направленное удаление плазматической мембраны на одном участке клеточной поверхности путем эндоцитоза и, напротив, добавление ее на другом путем экзоци-

тоза перемещает значительные участки мембраны (рис. 1.12, В), давая клетке возможность, например, сформировать вырост или двигаться.

Сходные перестройки типичны также и для цитоскелета, особенно для микрофиламентов и микротрубочек (рис. 1.1). Микрофиламенты состоят в первую очередь из белка F-актина, который способен к сборке в волокнистые пучки в результате полимеризации мономера из цитозоля. Пучки поляризованы, т. е. они часто нарастают только с одного конца, аккумулируя новые молекулы актина, тогда как другой конец инертен или здесь происходит разборка. За счет такого поляризованного роста микрофиламенты эффективно перемещаются и может изменяться структура их сети. Переход актина из деполимеризованного состояния (золя) в организованное (гель) может происходить очень быстро под действием других белков или изменений концентрации ионов (см. ниже). Существуют также белки, которые вызывают разрушение актиновых филаментов с образованием коротких фрагментов. Тонкие выросты многих клеток — филоподии — содержат центральный пучок актина (рис. 1.1), и различные движения филоподий, вероятно, обусловлены переходами актина: полимеризация — деполимеризация.

Микротрубочки также часто претерпевают подобные перемещения. Механизм этих перемещений сходен — полимеризация тубулина из цитозоля таким образом, что один из концов микротрубочки растет, тогда как другой либо не изменяется, либо там происходит разборка. Так микротрубочка путем соответствующего добавления или устранения материала может перемещаться по цитозолю.

Активные движения цитоскелета. Изменения цитоскелетных структур могут происходить в результате как активных движений, так и перестроек, описанных выше. Во многих случаях движение микротрубочек и актиновых филаментов обусловлено сократительными белками, которые связывают филаменты или трубочки и могут перемещать их относительно друг друга. Белки **миозин** и **динеин** присутствуют в цитозоле всех клеток в сравнительно высоких концентрациях; они являются теми элементами, которые преобразуют энергию в движение в специализированных клетках (мышечных) и органеллах (ресничках). В мышечных клетках миозин образует толстые филаменты, ориентированные параллельно актиновым филаментам. Молекула миозина своей «головкой» присоединяется к актиновому филаменту и, используя энергию АТФ, смещает миозин вдоль молекулы актина. Затем миозин отсоединяется от актина. Совокупность множества таких циклов соединения — разъединения приводит к макроскопическому сокращению мышечных волокон (гл. 4). Ди-

неин играет аналогичную роль в перемещении микротрубочек при работе ресничек (рис. 1.1). В цитоплазме неспециализированных клеток миозин и динеин образуют не правильные волокна, а в большинстве случаев маленькие группы молекул. Даже в виде таких малых агрегатов они способны перемещать актиновые филаменты или микротрубочки. Рис. 1.13 иллюстрирует этот процесс, когда к двум актиновым филаментам, поляризованным в разных направлениях, присоединены также противоположно поляризованные молекулы миозина. Головные группы миозина изгибаются к хвосту молекулы, расходуя при этом АТФ, а два актиновых филамента смещаются в противоположном направлении, после чего миозин отсоединяется от них. Перемещение такого рода, в ходе которых энергия АТФ преобразуется в механическую работу, могут изменять форму цитоскелета и, следовательно, клетки, а также обеспечивать транспорт связанных с цитоскелетом органелл.

Аксонный транспорт

Процессы внутриклеточного транспорта наиболее ярко могут быть продемонстрированы на аксоне нервной клетки. **Аксонный транспорт** рассматривается здесь подробно, чтобы проиллюстрировать события, которые, вероятно, сходным образом происходят в большинстве клеток. Аксон, диаметр которого составляет всего несколько микронов, может достигать длины одного метра и более, и движение белков путем диффузии от ядра к дистальному концу аксона заняло бы годы. Давно известно, что когда какой-либо из участков аксона подвергается констрикции, часть аксона, расположенная проксимальнее, расширяется. Это выглядит так, как будто в аксоне блокирован центробежный поток. Такой поток — **быстрый аксонный транспорт** — может быть продемонстрирован движением радиоактивных маркеров, как в эксперименте, показанном на рис. 1.14. Лейцин, меченный радиоактивной меткой, инъецировали в ганглий дорсального корешка, и затем со 2-го по 10-й час измеряли радиоактивность в седалищном нерве на расстоянии 166 мм от тел нейронов. За 10 часов пик радиоактивности в месте инъекции менялся незначительно. Но волна радиоактивности распространялась по аксону с постоянной скоростью около 34 мм за 2 ч, или $410 \text{ мм} \cdot \text{сут}^{-1}$. Показано, что во всех нейронах гомеотермных животных быстрый аксонный транспорт осуществляется с такой же скоростью, причем ощутимых различий между тонкими, безмиелиновыми волокнами и наиболее толстыми аксонами, а также между моторными и сенсорными волокнами не наблюдается. Тип радиоактивного маркера также не влияет на скорость быстрого аксонного транспорта; маркерами могут служить разнообразные радиоактивные

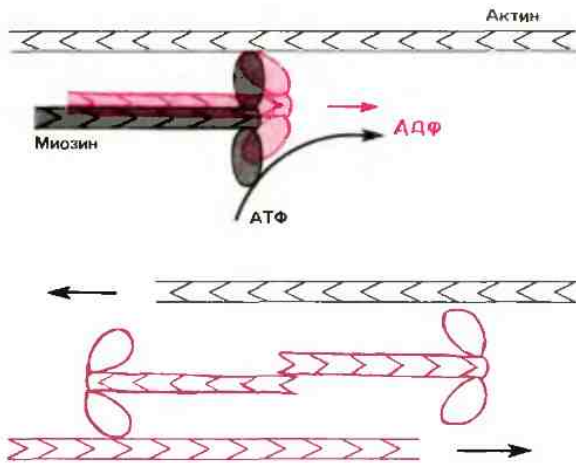


Рис. 1.13. Немышечный миозиновый комплекс при определенной ориентации может связываться с актиновыми филаментами различной полярности и, используя энергию АТФ, смещать их относительно друг друга

молекулы, такие, как различные аминокислоты, включающиеся в белки тела нейрона. Если проанализировать периферическую часть нерва, чтобы определить природу переносчиков транспортированной сюда радиоактивности, то такие переносчики обнаруживаются главным образом во фракции белков, но также в составе медиаторов и свободных аминокислот. Зная, что свойства этих веществ различны и особенно различны размеры их молекул, постоянную скорость транспорта мы можем объяснить только общим для всех них транспортным механизмом.

Описанный выше быстрый аксонный транспорт является **антероградным**, т. е. направленным от тела клетки. Показано, что некоторые вещества движутся от периферии к телу клетки с помощью **ретроградного транспорта**. Например, ацетилхолинэстераза транспортируется в этом направлении со скоростью в 2 раза меньшей, чем скорость быстрого аксонного транспорта. Маркер, часто используемый в нейроанатомии — пероксидаза хрена — также перемещается ретроградным транспортом. Ретроградный транспорт, вероятно, играет важную роль в регуляции белкового синтеза в теле клетки. Через несколько дней после перерезки аксона в теле клетки наблюдается хроматолиз, что свидетельствует о нарушении белкового синтеза. Время, требующееся для хроматолиза, коррелирует с длительностью ретроградного транспорта от места перерезки аксона до тела клетки. Такой результат предполагает и объяснение этого нарушения — нарушается передача с периферии «сигнального вещества», регулирующего белковый синтез.

Очевидно, что основными «средствами передвижения», используемыми для быстрого аксонного

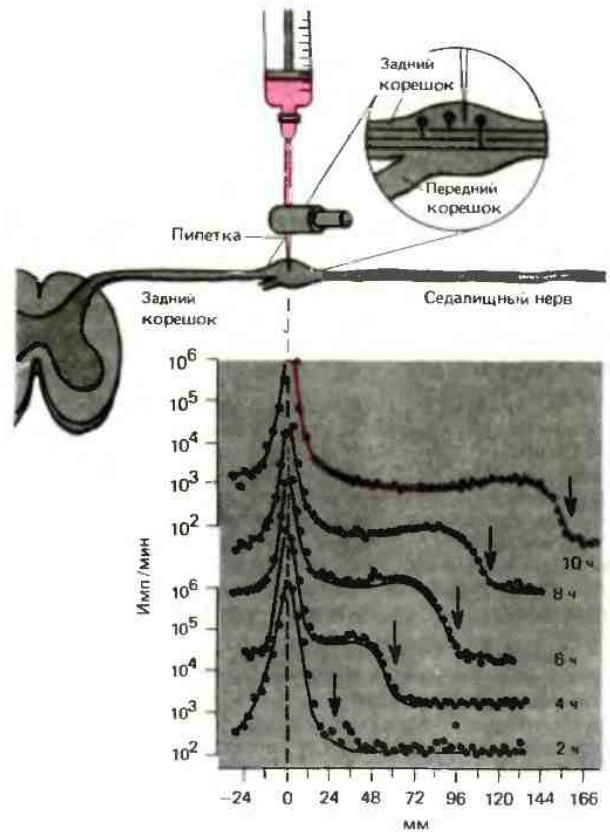


Рис. 1.14. Опыт, демонстрирующий быстрый аксонный транспорт в сенсорных волокнах седалищного нерва кошки. Меченный тритием лейцин вводят в ганглий дорсального корешка и измеряют радиоактивность в ганглии и сенсорных волокнах через 2, 4, 6, 8 и 10 ч после введения (нижняя часть рисунка). По оси абсцисс отложено расстояние от ганглия до участков седалищного нерва, где производят измерение. По оси ординат только для верхней и нижней кривой в логарифмическом масштабе отложена радиоактивность (имп./мин). «Волна» повышенной радиоактивности (стрелки) движется со скоростью $410 \text{ мм} \cdot \text{сут}^{-1}$ (по [15])

транспорта, являются **везикулы (пузырьки) и органеллы**, такие, как митохондрии, содержащие вещества, которые нужно транспортировать. Перемещение наиболее крупных везикул или митохондрий можно наблюдать с помощью микроскопа *in vivo*. Такие частицы совершают короткие быстрые движения в одном из направлений, останавливаются, часто двигаются немного назад или в сторону, снова останавливаются, а затем совершают рывок в основном направлении. $410 \text{ мм} \cdot \text{сут}^{-1}$ соответствуют средней скорости антероградного движения приблизительно $5 \text{ мкм} \cdot \text{с}^{-1}$; скорость же каждого отдельного движения должна быть, следовательно,

значительно выше, а если учесть размеры органелл, филаментов и микротрубочек, то эти движения действительно очень быстры. Быстрый аксонный транспорт требует значительной концентрации АТФ. Такие яды, как колхицин, разрушающий микротрубочки, также блокируют быстрый аксонный транспорт. Из этого следует, что в рассматриваемом нами транспортном процессе везикулы и органеллы движутся вдоль микротрубочек и актиновых филаментов; это движение обеспечивается малыми агрегатами молекул динеина и миозина, действующих, как показано на рис. 1.13, с использованием энергии АТФ.

Быстрый аксонный транспорт может участвовать и в патологических процессах. Некоторые нейротропные вирусы (например, вирусы герпеса или полиомиелита) проникают в аксон на периферии и движутся с помощью ретроградного транспорта к телу нейрона, где размножаются и оказывают свое токсическое действие. Токсин столбняка — белок, который продуцируется бактериями, попадающими в организм при повреждениях кожи, захватывается нервными окончаниями и транспортируется к телу нейрона, где он вызывает характерные мышечные спазмы.

Известны случаи токсического воздействия на сам аксонный транспорт, например воздействие промышленным растворителем акриламидом. Кроме того, полагают, что патогенез авитаминоза «бери-бери» и алкогольной полинейропатии включает нарушение быстрого аксонного транспорта.

Помимо быстрого аксонного транспорта в клетке существует и довольно интенсивный медленный аксонный транспорт. Тубулин движется по аксону со скоростью около $1 \text{ мм} \cdot \text{сут}^{-1}$, а актин быстрее — до $5 \text{ мм} \cdot \text{сут}^{-1}$. С этими компонентами цитоскелета мигрируют и другие белки; например, ферменты, по-видимому, связаны с актином или тубулином. Скорости перемещения тубулина и актина примерно согласуются со скоростью роста, обнаруженной для механизма, описанного ранее, когда молекулы включаются в активный конеп микротрубочки или микрофиламента. Следовательно, этот механизм может лежать в основе медленного аксонного транспорта. Скорость медленного аксонного транспорта примерно соответствует также скорости роста аксона, что, по-видимому, указывает на ограничения, накладываемые структурой цитоскелета на второй процесс.

Завершая данный раздел, следует подчеркнуть, что клетки ни в коем случае не являются статичными структурами, каковыми они кажутся, например, на электронно-микроскопических фотографиях. Плазматическая мембрана и особенно органеллы находятся в постоянном быстром движении и постоянной перестройке; только поэтому они способны функционировать. Далее, это не простые камеры, в которых протекают химические реакции, а высокоорганизованные конгломераты мембран и волокон, в которых реакции протекают в оптимально организованной последовательности.

1.4. Регуляция клеточных функций

Поддержание индивидуальной клетки как функциональной единицы в основном регулируется ядром; изучение таких регуляторных механизмов — предмет клеточной биологии и биохимии. Вместе с тем клетки должны модифицировать свои функции в соответствии с условиями окружающей среды и нуждами других клеток организма, т.е. они служат объектами функциональной регуляции. Ниже мы кратко рассмотрим, каким образом эти регуляторные влияния действуют на плазматическую мембрану и как они доходят до внутриклеточных органелл.

Регуляторные воздействия на клеточную мембрану

Мембранный потенциал. Во многих случаях регуляция клеточных функций осуществляется путем изменения мембранного потенциала. Возможны локальные изменения потенциала, когда: 1) ток из соседнего участка клетки или генерированный другой клеткой протекает через мембрану; 2) изменяется внеклеточная концентрация ионов (часто $[K^+]_{\text{out}}$); 3) открываются мембранные ионные каналы. Изменения мембранного потенциала могут влиять на конформацию мембранных белков, заставляя, в частности, открываться или закрываться каналы. Как было описано выше, функционирование некоторых мембранных насосов зависит от мембранного потенциала. Нервные клетки специализированы воспринимать изменения мембранного потенциала как информацию, которая должна перерабатываться и передаваться (см. гл. 2).

Внеклеточные регуляторные вещества. Наиболее важным регуляторным механизмом с участием внеклеточных веществ является их взаимодействие со специфическими рецепторами на плазматической мембране или внутри клетки. К таким веществам относятся синаптические медиаторы, которые передают информацию между нервными клетками, локальные агенты и вещества, циркулирующие в крови и достигающие всех клеток организма, например гормоны и антигены. Синаптические медиаторы представляют собой небольшие молекулы, выделяющиеся из нервных окончаний в области синапса; когда они достигают плазматической мембраны соседней, постсинаптической клетки, они запускают электрические сигналы или другие регуляторные механизмы. Этот вопрос подробно рассмотрен в гл. 3.

Локальные химические агенты часто выделяются специализированными клетками. Они свободно диффундируют во внеклеточном пространстве, однако их действие ограничено небольшой группой

клеток вследствие быстрого разрушения этих веществ, либо спонтанного, либо под действием ферментов. Одним из примеров выделения таких агентов является высвобождение **гистамина** тучными клетками при повреждении или иммунной реакции. Гистамин вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов, увеличивает проницаемость сосудистого эндотелия и стимулирует сенсорные нервные окончания, опосредующие ощущение зуда. Другие локальные химические агенты выделяются многими другими клетками. Типичными локальными агентами являются **простагландины**, составляющие группу приблизительно из 20 производных жирных кислот. Они выделяются непрерывно из широко распространенных клеток, но действуют только локально, так как быстро разрушаются фосфолипазами мембраны. Различные простагландины имеют широкий спектр действия: они могут запускать сокращение гладкомышечных клеток, вызывать агрегацию кровяных пластинок (тромбоцитов) или подавлять развитие желтого тела в яичниках.

Другие локальные агенты служат **факторами роста**. Наиболее известен фактор роста нервов (ФРН) для симпатических нейронов, который необходим для роста и выживания этих нейронов в ходе развития *in vivo* или в клеточной культуре. Очевидно, клетки-мишени для этого класса нейронов выделяют ФРН и тем самым обеспечивают правильную иннервацию. При формировании органов клеткам часто необходимо «находить путь» к клеткам-мишеням, которые могут располагаться на значительных расстояниях. Соответственно, должно существовать множество специализированных факторов роста, подобных ФРН.

Гормоны и антигены переносятся кровью ко всем клеткам. Антигены вызывают иммунный ответ клеток, несущих специфические антитела. Однако антигены, как правило, являются чужеродными веществами, не образуемыми в реагирующем организме (более подробно см. гл. 18). Некоторые гормоны, такие, как инсулин или тироксин, влияют на клетки, относящиеся к самым разнообразным типам, тогда как другие, например половые гормоны, — только на клетки определенного типа. Гормоны — это либо пептиды, действие которых запускается связыванием их с рецептором на клеточной мембране, либо стероиды и тироксин, которые диффундируют через липидную мембрану и связываются с внутриклеточными рецепторами. Стероидные гормоны связываются с хроматином ядер, в результате чего запускается транскрипция определенных генов. Продуцирующиеся в результате белки вызывают изменение клеточных функций, в чем и заключается специфическое действие гормонов. Вопросы, связанные с выделением и действием гормонов, подробно рассмотрены в гл. 17.

Внутриклеточная коммуникация с участием вторых посредников

Регуляторные функции, описанные выше, включают воздействия на клеточную мембрану. Информация, полученная мембраной клетки, часто должна вызывать реакцию органелл и переносится к ним различными веществами, известными как вторые посредники (в отличие от первых, поступающих к клетке от внешних источников). Изучение вторых посредников развивается быстро, и нет гарантии, что нынешний уровень понимания проблемы окажется достаточно полным. Здесь мы коснемся трех хорошо изученных посредников: Ca^{2+} , цАМФ и инозитолтрифосфата.

Кальций. Простейший внутриклеточный посредник — это ион Ca^{2+} . Его свободная концентрация в покоящейся клетке очень низка и составляет 10^{-8} – 10^{-7} моль $\cdot$ л $^{-1}$. Он может проникать в клетку через специфические мембранные каналы, когда они находятся в открытом состоянии, например при изменениях мембранного потенциала (см. гл. 2). Возникающее в результате повышение концентрации Ca^{2+} запускает важные реакции в клетке, такие, как сокращение миофибрилл, которое является основой мышечного сокращения (см. гл. 4), или выделение везикул, содержащих медиаторы, из нервных окончаний (см. гл. 3). Обе реакции требуют концентрации Ca^{2+} , равной приблизительно 10^{-5} моль $\cdot$ л $^{-1}$. Ca^{2+} , оказывающий регуляторное действие, может высвобождаться также и из внутриклеточных депо, таких, как эндоплазматический ретикулум. Высвобождение Ca^{2+} из депо требует участия других посредников (см., например, рис. 1.16).

Циклический аденозинмонофосфат, цАМФ. В последнее время доказано, что циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), производное основного источника энергии в организме — АТФ, является важным вторым посредником. Сложная цепь реакций, показанная на рис. 1.15, начинается с рецептора R_s на наружной поверхности плазматической мембраны, который может служить местом специфического связывания для различных медиаторов и гормонов. После связывания со специфической «стимулирующей» молекулой R_s изменяет свою конформацию; эти изменения влияют на белок G_s на внутренней поверхности мембраны таким образом, что становится возможной активация последнего внутриклеточным гуанозинтрифосфатом (ГТФ). Активированный белок G_s , в свою очередь, стимулирует фермент на внутренней поверхности мембраны — аденилатциклазу (АЦ), которая катализирует образование цАМФ из АТФ. Водорастворимый цАМФ и является посредником, передающим эффект сти-

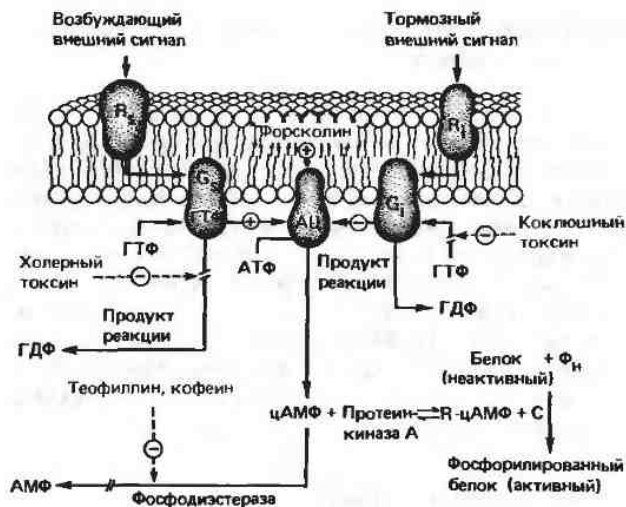


Рис. 1.15. Цепь реакций с участием внутриклеточного посредника цАМФ (циклического аденозинмонофосфата). Возбуждающий или тормозный внешние сигналы активируют мембранные рецепторы R_2 или R_1 . Эти рецепторы регулируют процесс связывания G-белков с внутриклеточным ГТФ (гуанозинтрифосфатом), стимулируя или ингибируя тем самым внутриклеточную аденилатциклазу (АЦ). Усиливающий фермент АЦ превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в цАМФ, который затем при участии фосфодиэстеразы расщепляется до АМФ. Свободный цАМФ диффундирует в клетку и активирует аденилаткиназу (А-киназу), высвобождая ее каталитическую субъединицу С, которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных белков, т.е. формирует конечный эффект внеклеточного стимула. На схеме показаны также фармакологические препараты и токсины, которые запускают (+) или ингибируют (–) некоторые реакции (по [8] с изменениями)

муляции внеклеточного рецептора R_2 к внутренним структурам клетки.

Параллельно со стимуляторной цепью реакций с участием R_2 возможно связывание тормозных медиаторов и гормонов со соответствующим рецептором R_1 , который опять-таки через ГТФ-активируемый белок G_1 ингибирует АЦ и, таким образом, продукцию цАМФ. Диффундируя в клетку, цАМФ реагирует с аденилаткиназой (А-киназа); при этом высвобождается субъединица С, которая катализирует фосфорилирование белка Р. Это фосфорилирование переводит белки в активную форму, и теперь они могут проявить свое специфическое регулирующее действие (например, вызвать деградацию гликогена). Эта сложная регуляторная система чрезвычайно эффективна, так как конечным результатом является фосфорилирование множества белков, т.е. регуляторный сигнал проходит цепь с большим коэффициентом усиления. Наружные медиаторы, которые связываются с рецепторами R_2 и R_1 , специфическими для каждого из них, чрезвычайно разно-

образны. Адреналин, связываясь с R_2 или R_1 , участвует в регуляции метаболизма липидов и гликогена, а также в усилении сокращения сердечной мышцы и в других реакциях (см. гл. 19). Тиреотропный гормон, активируя R_2 , стимулирует выделение щитовидной железой гормона тироксина, а простагландин I тормозит агрегацию кровяных пластинок. Ингибиторные эффекты, в том числе адреналина, опосредованные через R_1 , выражаются в замедлении липолиза. Таким образом, система цАМФ – это многофункциональная внутриклеточная регуляторная система, которая может точно контролироваться внеклеточными стимуляторными и ингибиторными сигнальными веществами.

Инозитолфосфат «ИФ₃». Внутриклеточная система второго посредника – инозитолфосфата – была открыта лишь недавно (рис. 1.16). В данном случае ингибиторный путь отсутствует, однако имеется сходство с системой цАМФ, в которой эффект стимуляции рецептора R переносится на ГТФ-активируемый G-белок на внутренней поверхности мембраны. На следующем этапе обычный мембранный липид фосфатидилинозитол (ФИ), предварительно получив две дополнительные фосфатные группы, превращается в ФИ-дифосфат (ФИФ₂), который расщепляется активированной фосфодиэстеразой (ФДЭ) на инозитолтрифосфат (ИФ₃) и липид диацилглицерол (ДАГ). Инозитолтрифосфат – это водорастворимый второй посредник, диффундирующий в цитозоль. Он действует в первую очередь путем высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула. Ca^{2+} в свою очередь действует в качестве посредника, как было описано выше; например, он активирует Ca^{2+} -зависимую фосфокиназу, фосфорилирующую ферменты. Липидная субъединица ДАГ (рис. 1.16) также переносит сигнал, диффундируя в липидной фазе плазматической мембраны к расположенной на ее внутренней поверхности С-киназе, которая и активируется с участием фосфатидилсерина в качестве кофактора. Затем С-киназа запускает фосфорилирование белков, переводя их в активную форму.

Внутриклеточная система второго посредника ИФ₃ также может управляться множеством внешних медиаторов и гормонов, в том числе ацетилхолином, серотонином, вазопрессином и тиреотропным гормоном; как и система цАМФ, она характеризуется разнообразными внутриклеточными эффектами. Возможно, эта система активируется и светом в зрительном рецепторе глаза, и играет центральную роль в фототрансдукции (см. гл. 11). Впервые в индивидуальном развитии организма рецептор системы ИФ₃ активируется спермием, вследствие чего ИФ₃ принимает участие в регуляторных реакциях, сопровождающих оплодотворение яйцеклетки.

Системы цАМФ и ИФ₃-ДАГ являются высокоэффективными биологическими усилителями. Они

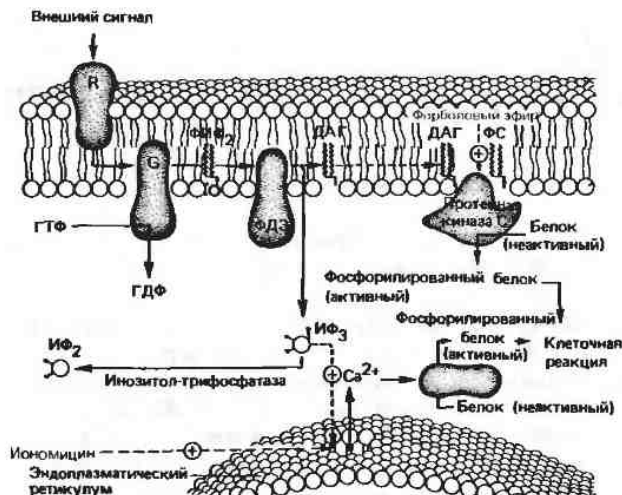


Рис. 1.16. Цепь реакций с участием внутриклеточного посредника ИФ₃ (инозитолтрифосфата). Как и в системе цАМФ, внеклеточный сигнал опосредован через белок G, который в данном случае активирует фосфодиэстеразу (ФДЭ). Этот фермент расщепляет фосфатидилинозитидифосфат (ФИФ₂) в плазматической мембране до ИФ₃ и диацилглицерола (ДАГ); ИФ₃ диффундирует в цитоплазму. Здесь он вызывает выброс Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума; повышение концентрации Ca²⁺ в цитоплазме ([Ca²⁺]_i) активирует протеинкиназу, которая фосфорилирует и, следовательно, активирует ферменты. Другой продукт, ДАГ, остается в мембране и активирует протеинкиназу С (кофактор-фосфатидилсерин, ФС). Протеинкиназа С также фосфорилирует ферменты, опосредующие специфическое действие, связанное со стимуляцией внешнего рецептора R. Ветви цепи реакций с участием ИФ₃ и ДАГ могут быть активированы независимо иониомицином и форболовым эфиром соответственно (по [8, 9] с изменениями)

преобразуют реакцию между медиатором и наружным мембранным рецептором в фосфорилирование множества внутриклеточных белков, которые затем могут влиять на различные функции клетки. Один из существенных аспектов проблемы состоит в том, что, насколько известно на сегодняшний день, су-

ществуют только эти две тесно связанные регуляторные системы такого типа, используемые многочисленными внешними посредниками для регуляции разнообразных внутриклеточных процессов. Вместе с тем, эти регуляторные системы, в том числе и Ca²⁺, тесно взаимодействуют друг с другом, что позволяет им осуществлять тонкую регуляцию клеточных функций.

1.5. Литература

Учебники и руководства

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D. Molecular Biology of the Cell, New York and London, Garland Publishing Inc., 1983.
2. Czehak G., Langer H., Ziegler H. (eds.). Biologie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1983.
3. Hille B. Ionic channels of excitable membranes. Sunderland, Mass., Sinauer Assoc., 1984.
4. Hoppe W., Lohmann W., Markl H., Ziegler H. (eds.). Biophysik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1984.
5. Jungermann K., Möhler H. Biochemie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1980.
6. Kandel E. R., Schwartz J. H., (eds.). Principles of neural science, New York, Amsterdam, Oxford, Elsevier, 1985.
7. Schiebeler T. H., Schmidt W. Anatomie des Menschen. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer, 1983.

Оригинальные статьи и обзоры

8. Berridge M. J. The molecular basis of communication within the cell, Sci. Amer., 253, 124–134 (1985).
9. Berridge M. J., Irvine R. F. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction, Nature, 312, 315–321 (1984).
10. Bretscher M. S. The molecules of the cell membrane, Sci. Amer., 253, 124–134 (1985).
11. Daut J. The living cell as an energy-transducing machine. A minimal model of myocardial metabolism, Biochem. et Biophys. Acta, 895, 41–62 (1987).
12. Hodgkin A. L., Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J. Physiol. (Lond.), 108, 37–77 (1949).
13. Hodgkin A. L., Keynes R. D. Active transport of cations in giant axons from *Sepia* and *Loligo*, J. Physiol. (Lond.), 128, 28–42 (1955).
14. Läuger P. Ionic channels with conformational substates, Biophys. J., 47, 581–590 (1985).
15. Ochs S., Worth R. M. Exoplasmic transport in normal and pathologic systems. In: Physiology and Pathology of Axons, S. G. Waxmann, Ed. New York, Raven Press, 1978.

Глава 2

ПЕРЕДАЧА ИНФОРМАЦИИ ПОСРЕДСТВОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

Й. Дудель

В организме существуют две системы передачи информации на относительно большие расстояния – гормональная и нервная. О принципах высвобождения, распределения и действия гормонов упоминалось в предыдущей главе, а подробно эти вопросы излагаются в гл. 17. Нервная система характеризуется более высокой скоростью и большей «индивидуальностью» передачи сигналов. В качестве основы для последующих глав, посвященных специфическим функциям нервной системы, мы рассмотрим сначала функциональные свойства одиночных нервных клеток (нейронов), а затем – принципы нейронных взаимодействий (гл. 3). Характерной чертой нервной клетки является то, что она функционирует посредством изменений мембранного потенциала. Поэтому мы начнем с рассмотрения клеточных потенциалов.

2.1. Потенциал покоя

Регистрация. Как и у всех других клеток организма (с. 13), по обе стороны клеточной мембраны нейрона существует разность потенциалов. Установка для регистрации мембранного потенциала показана на рис. 2.1. Датчиком потенциала является микроэлектрод – стеклянный капилляр с оттянутым очень тонким кончиком (диаметром < 1 мкм), который заполнен раствором, проводящим электрический ток. Референтным электродом во внеклеточном пространстве служит хлорированная серебряная пластинка. Исходно оба электрода находятся во внеклеточном пространстве (рис. 2.1, Б, слева), и разность потенциалов между ними отсутствует; на рис. 2.1, В «внеклеточному потенциалу» соответствует нулевое значение. Если теперь регистрирующий электрод ввести через мембрану в клетку (рис. 2.1, Б), то вольтметр показывает скачкообразный сдвиг потенциала примерно до -80 мВ. Этот сдвиг потенциала называется **мембранным потенциалом**.

Мембранный потенциал нервной и мышечной клеток остается постоянным в течение длительного времени, если только клетка не активируется каким-либо внешним воздействием. Мембранный потенциал такой покоей клетки называют **потенциалом покоя** (рис. 2.1, В). Потенциал покоя нервной и мышечной клеток всегда отрицателен; для каждого типа клеток характерны свои постоянные значения потенциала покоя. У теплокровных животных этот потенциал составляет от -55 до -100 мВ, за

исключением гладкомышечных клеток, потенциал покоя которых ниже (-30 мВ).

Диффузионный потенциал. Ранее было отмечено (с. 13, 14), что потенциал покоя представляет собой диффузионный потенциал ионов, которые пассивно перемещаются через каналы в мембране (гл. 1, уравнение 7, с. 14). В состоянии покоя большинство открытых каналов мембраны являются K^+ -каналами; следовательно, *потенциал покоя в первом при-*

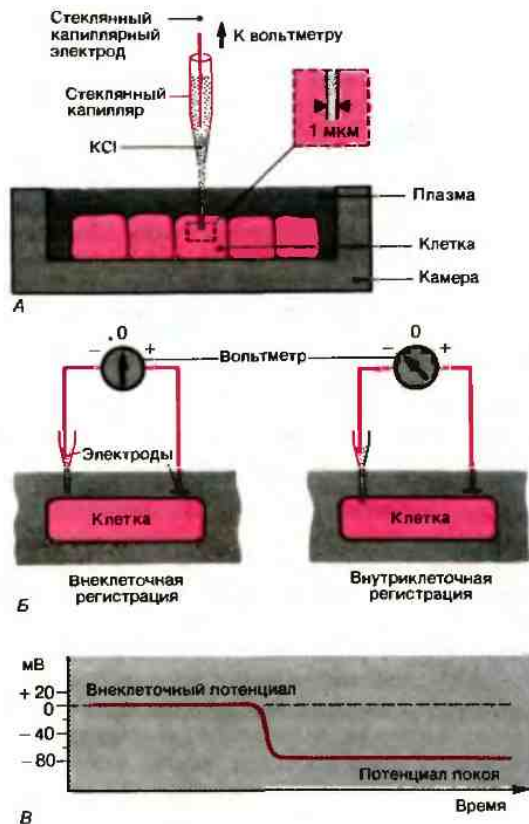


Рис. 2.1. А–В. Внутриклеточная регистрация мембранного потенциала. А. Клетка помещена в камеру, заполненную плазмой крови (или физиологическим раствором). Б. Слева: когда оба электрода, отводящий и индифферентный, находятся вне клетки, вольтметр регистрирует между ними нулевую разность потенциалов. Справа: когда отводящий электрод введен в клетку, а индифферентный находится вне клетки, вольтметр регистрирует величину потенциала покоя. В. Потенциал до и после введения электрода в клетку

лижении определяется трансмембранным градиентом концентрации K^+ . На рис. 2.2 показана зависимость измеренного потенциала от внеклеточной концентрации K^+ $[K^+]_o$. После сдвига внеклеточной концентрации K^+ внутриклеточная концентрация сначала сохраняется на прежнем уровне, и в течение этого короткого промежутка времени измеряемый K^+ -потенциал должен в соответствии с уравнением Нернста изменяться пропорционально логарифму $[K^+]_o$ (с. 14). Этот K^+ -потенциал, E_K , обозначен красной линией на рис. 2.2. Регистрируемые значения потенциала покоя в верхнем диапазоне очень близки к E_K , однако по мере снижения $[K^+]_o$ они становятся все менее отрицательными по сравнению с E_K . Это расхождение следует отнести за счет относительно большего вклада натриевой проницаемости P_{Na} при низком значении $[K^+]_o$ (гл. 1, уравнение 7, с. 14). Отклонение регистрируемых значений потенциала покоя от E_K исчезает, если прекратить поступление Na^+ , например, путем замещения внеклеточного Na^+ таким неспособным к диффузии катионом, как холин. Отсюда следует, что нормальный потенциал покоя примерно на 10 мВ более положителен, чем E_K .

Изменения внеклеточной концентрации K^+ . В плазме крови концентрация K^+ обычно поддерживается близкой к своему нормальному уровню — 4 мМ (табл. 1.1, с. 11). Однако во многих нервных клетках не происходит быстрого обмена ионов с плазмой, и для них $[K^+]_o$ может существенно отличаться от нормального уровня. На рис. 2.3 схематически изображен нейрон ЦНС, который отделен от ближайшего капилляра глиальными клетками. Здесь внеклеточное пространство существует в виде узких щелей шириной примерно 15 нм. Периферические аксоны аналогичным образом тесно окружены шванновскими клетками. Такие интерстициальные пространства вполне адекватно обеспечивают в длительных временных масштабах выравнивание состава внешней среды путем диффузии, однако при интенсивной активности нейронов концентрации ионов во внеклеточном пространстве могут на короткое время значительно изменяться. Во время интенсивной электрической активности ионы Na^+ входят в клетку, а ионы K^+ выходят из нее (с. 31 и 51).

Высокая внеклеточная концентрация Na^+ при этом заметно не меняется, тогда как концентрация K^+ может существенно возрасти. Внеклеточную концентрацию K^+ можно измерить с помощью микроэлектродов, заполненных селективными K^+ -ионообменниками. При высокой активности нервных клеток внеклеточная концентрация K^+ возрастает от нормального уровня 3–4 мМ до 10 мМ [13]. Согласно уравнению Нернста (см. рис. 2.2), такие высокие внеклеточные концентрации K^+ вы-

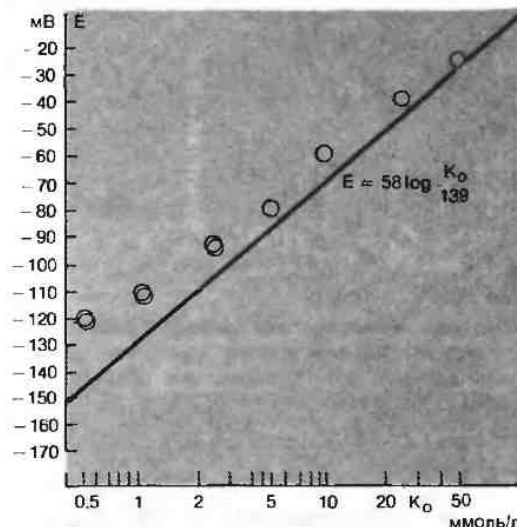


Рис. 2.2. Зависимость потенциала покоя в мышечном волокне лягушки (ордината) от внеклеточной концентрации K^+ (абсцисса, логарифмическая шкала). Кружками отмечены значения мембранного потенциала, измеренного, при различных концентрациях ионов калия $[K^+]_o$. Прямая линия отражает соотношение между калиевым равновесным потенциалом и $[K^+]_o$, рассчитанное по уравнению Нернста. Коэффициент 58 учитывает пониженную температуру тела лягушки (по [7] с изменениями)

зывают сильную деполяризацию нервных клеток. Не исключено, что деполяризация, которая обусловлена повышенной внеклеточной концентрацией K^+ , является одной из причин развития в мозге судорожных разрядов, возникающих, например, во время эпилептических приступов [13]. После окончания интенсивной работы клеток процесс активного транспорта K^+ может сдвинуть его внеклеточную концентрацию ниже нормального уровня, вызывая гиперполяризацию нервных клеток.

Во время активности нейронов ЦНС может изменяться внеклеточная концентрация еще одного иона — Ca^{2+} . Концентрацию Ca^{2+} , так же как и концентрацию K^+ , можно измерить с помощью микроэлектродов, заполненных селективным ионообменником. При активации синаптических окончаний Ca^{2+} входит в них (см. рис. 3.15); соответственно во время их высокочастотного возбуждения обнаруживается снижение внеклеточной концентрации Ca^{2+} . При низкой концентрации Ca^{2+} повышается возбудимость нейронов (см. ниже, рис. 2.10), что может приводить к патологическим изменениям в них [13].

Влияние глии на состав межклеточной среды. Каковы реакции клеток глии на изменения межклеточной концентрации ионов? На рис. 2.3, А представлены результаты регистрации мембранного по-

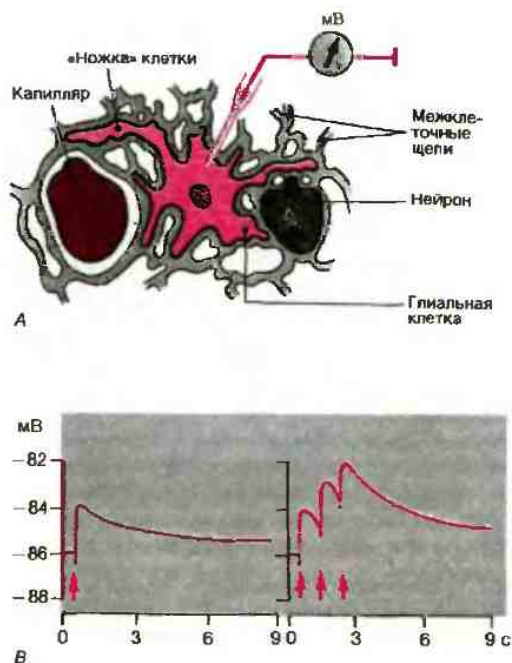
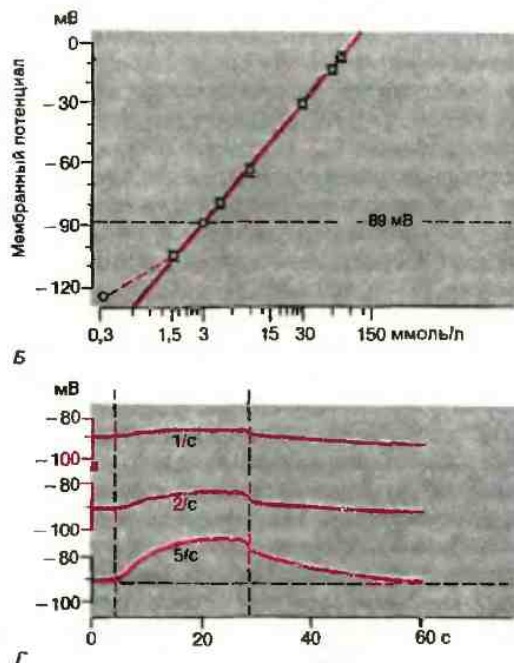


Рис. 2.3. А–Г. Свойства глиальных клеток. А. Схема относительного расположения нейронов, глии и капилляров, составленная по электронно-микроскопическим данным. Астроцит (обозначен розовым цветом), в который введен микроэлектрод для регистрации мембранного потенциала, находится между капилляром и нейроном. Все клетки разделены межклеточными промежутками шириной примерно 15 нм (на схеме относительная ширина щелей увеличена). Б. Зависимость мембранного потенциала глиальных клеток (ордината) от внеклеточной концентрации калия $[K^+]_o$. Средний уровень потенциала покоя (ПП) составляет -89 мВ. Экспериментальные данные отклоняются от потенциалов,



рассчитанных по уравнению Нернста, только при $[K^+]_o = 0,3$ мМ. В. Деполаризация глиальных клеток, обусловленная активностью окружающих нейронов, в зрительном нерве протея (*Necturus*), при его раздражении одним или тремя стимулами с интервалами 1 с (показаны вертикальными стрелками). Г. Деполаризация глиальных клеток в том же препарате во время серии стимулов длительностью 20 с при частоте 1, 2 или 5 Гц; в последнем случае деполаризация достигает почти 20 мВ. В и Г: следует обратить внимание на гораздо более медленный (секунды!) временной ход деполаризации по сравнению с потенциалом действия (по [6] с изменениями)

тенциала глиальной клетки, а на рис. 2.3, Б изображен график зависимости мембранного потенциала от внеклеточной концентрации K^+ . Эти данные ближе соответствуют кривой для K^+ -электрода, рассчитанной по уравнению Нернста, чем результаты, полученные на мышечных клетках (рис. 2.2). Таким образом, преобладание K^+ -проницаемости выражено в мембране глиальных клеток еще лучше. В соответствии с этим глиальные клетки деполаризуются, когда активность соседних нейронов приводит к повышению внеклеточной концентрации K^+ (рис. 2.3, В, Г). Последующее снижение концентрации K^+ сопровождается ослаблением деполаризации глиальных клеток с постоянной во времени порядка нескольких секунд. Такое снижение внеклеточной концентрации K^+ частично обусловлено глией. Глиальные клетки образуют друг с другом электрические связи посредством щелевых контактов (рис. 3.20), так же как клетки эпителия и гладких мышц.

Когда несколько глиальных клеток деполаризуется вследствие местного повышения концентрации K^+ , между деполаризованными и недеполаризованными клетками возникает ток. Этот электрический ток обуславливает поступление K^+ в деполаризованные глиальные клетки, уменьшая внеклеточную концентрацию K^+ . Благодаря высокой K^+ -проницаемости и электрическим связям между глиальными клетками они действуют как буфер в случае повышения внеклеточной концентрации K^+ . Данные об активном поглощении K^+ глиальными клетками с помощью ионного насоса отсутствуют, хотя, возможно, глиальные клетки активно поглощают медиаторы в некоторых синапсах, ограничивая таким образом время действия этих медиаторов [6].

В отличие от нервных клеток глиальные клетки невозбудимы. Они имеют потенциалзависимые Na^+ - и Ca^{2+} -каналы, однако плотность каналов недостаточна для генерации потенциалов действия

(с. 30). В некоторых глиальных клетках также имеются ионные каналы, активность которых контролируется синаптическими медиаторами (с. 057), но функция этих каналов неясна.

Считалось, что поскольку глиальные клетки располагаются между капиллярами и нервными клетками (рис. 2.3), их функция заключается в обеспечении нейронов питательными веществами. Однако нейроны, по-видимому, не нуждаются в транспорте питательных веществ через глию; вполне достаточно диффузия этих веществ через межклеточные пространства. Большинство нейронов находится на расстоянии менее 50 мкм от ближайшего капилляра. Тем не менее многие вещества, которые содержатся в плазме крови, не могут проникнуть в межклеточные пространства и к нейронам из-за того, что они задерживаются гемато-энцефалическим барьером. Наличие такого барьера отчасти обусловлено тем, что в капиллярах мозга крайне немногочисленны характерные для капиллярного русла других тканей отверстия в эндотелии, которые могут пропускать достаточно крупные молекулы. Чтобы проникнуть мозговой капилляр, вещество должно преодолеть путем диффузии или транспорта клетку эндотелия. Кроме того, после перехода через эндотелий вещество должно диффундировать на значительное расстояние вдоль отростков глиальных клеток. Во время такой диффузии глия может поглощать вещества, подлежащие удалению, так что они не причинят вреда. Видимо, глия представляет собой не столько источник снабжения нейронов, сколько средство защиты и механической опоры.

Na/K-насос. В разд. 1.2 (с. 11–18) разъяснялось, что хотя потенциал покоя в значительной степени обусловлен пассивной диффузией K^+ , составляющие его основу трансмембранные градиенты концентраций ионов не могут поддерживаться самостоятельно; они обеспечиваются Na/K-насосом с помощью процесса, требующего затраты энергии (рис. 1.9). Формирование градиентов концентраций включает общий сдвиг заряда, т. е. активность насоса является электрогенной и делает мембранный потенциал более отрицательным на 5–10 мВ. Следовательно, если активность насоса колеблется, то и потенциал покоя меняется на несколько милливольт. При блокировании насоса ядами или вследствие недостатка энергии электрогенный компонент мембранного потенциала исчезает; клетка медленно поглощает Na^+ и терит K^+ , а потенциал покоя постепенно смещается к более положительным значениям (с. 15).

2.2. Потенциал действия

Функция нервных клеток в организме заключается в получении информации, передаче ее в другие отделы нервной системы, сопоставление информа-

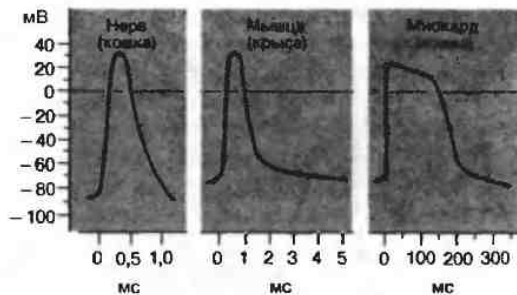


Рис. 2.4. Схематическое изображение потенциалов действия в различных тканях млекопитающих. *Ордината:* амплитуда внутриклеточного мембранного потенциала; *абсцисса:* время после начала потенциала действия. Временная шкала для каждого потенциала действия различна

ции от разных источников и, наконец, регуляции деятельности других клеток. Сигналы, поступающие от нервов, вызывают сокращение мышечных клеток. Когда эти два типа клеток «активны» (каждая по-своему), возникает быстрый сдвиг мембранного потенциала в положительном направлении — потенциал действия.

Временной ход потенциала действия

Потенциалы действия можно зарегистрировать в нервных и мышечных клетках с помощью внутриклеточных электродов (рис. 2.1). Типичные примеры потенциалов действия в различных тканях млекопитающих представлены на рис. 2.4. Во всех этих случаях потенциал резко нарастает от отрицательных значений потенциала покоя до положительного пика, составляющего примерно +30 мВ. Затем потенциал с различной скоростью возвращается к уровню покоя; длительность потенциала действия составляет около 1 мс в нервах, 10 мс в скелетной мышце и более 200 мс в миокарде.

Как показывает рис. 2.5, для потенциала действия характерны несколько фаз. Он начинается очень быстрым сдвигом потенциала в положительном направлении — *фазой нарастания*, которая продолжается всего лишь 0,2–0,5 мс. Во время фазы нарастания клеточная мембрана теряет свой нормальный заряд («поляризацию»); поэтому фазу нарастания называют также *фазой деполяризации*. Обычно кривая деполяризации переходит за нулевую линию и мембранный потенциал становится положительным. Эта положительная фаза потенциала действия называется *овершотом* («перелетом»). Следующая за овершотом фаза, в течение которой восстанавливается исходный потенциал покоя мембраны, называется *реполяризацией*.

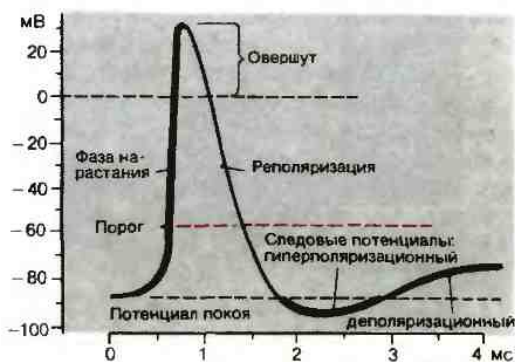


Рис. 2.5. Временной ход потенциала действия в нейроне; показаны последовательные фазы потенциала действия, описанные в тексте

Следовые потенциалы. Последний участок фазы реполяризации для некоторых видов потенциалов действия бывает замедленным; хорошим примером служит потенциал действия мышцы на рис. 2.4. Приблизительно через 1 мс после начала потенциала действия наблюдается отчетливый перегиб кривой реполяризации; следующее за ним медленное изменение потенциала называется *деполяризационным следовым потенциалом*. В других тканях, например в нейронах спинного мозга, кривая деполяризации быстро пересекает уровень потенциала покоя, так что на некоторое время потенциал становится более отрицательным, чем потенциал покоя. Это явление получило название *гиперполяризационный следовой потенциал* (рис. 2.5).

Природа потенциала действия

Порог и возбудимость. Каким образом потенциал покоя, обычно поддерживаемый на постоянном уровне посредством только что обсуждавшихся механизмов, нарушается до такой степени, что возникает потенциал действия? Потенциалы действия генерируются при *деполяризации мембраны* от потенциала покоя до примерно -50 мВ. Механизмы развития этой начальной деполяризации будут рассмотрены позднее (с. 40). Уровень потенциала, при котором деполяризация приводит к потенциалу действия, называется **порогом** (рис. 2.5). При таком пороговом потенциале заряд мембраны становится нестабильным; он нарушается посредством внутреннего механизма, который ведет к реверсии полярности — быстрому нарастанию потенциала действия до пика. Это состояние автоматического прогрессирующего нарушения мембранного заряда называется **возбуждением**. Обычно возбуждение продолжается менее 1 мс. Оно подобно взрыву — протекает мощно, но быстро завершается. После фазы деполя-

ризации наступает процесс восстановления заряда мембраны, присущего состоянию покоя.

Клетки, в которых можно вызвать потенциалы действия, называются *возбудимыми*. Возбудимость является типичным свойством нервных и мышечных клеток. Клетки каждого типа характеризуются собственным постоянным временным ходом потенциала действия. Он практически не зависит от источника или частоты возбуждения клетки. Поскольку форма потенциала действия постоянна, говорят, что *возбуждение протекает по закону «все или ничего»*.

Проводимость мембраны. Во время потенциала действия происходит кратковременное изменение проницаемости мембраны для ионов, определяющих величину потенциала покоя (уравнение 7, с. 14). Когда речь идет об электрических свойствах мембраны, удобной мерой проницаемости мембраны для иона служит проводимость мембраны g_{ion} . Проводимость определяется отношением тока I_{ion} к движущему потенциалу. При равновесном потенциале для рассматриваемого иона, E_{ion} (см. уравнение 4, с. 13), движущий потенциал и суммарный ток равны нулю; следовательно, E_{ion} является референтным потенциалом, и отклонение мембранного потенциала E от E_{ion} составляет ту разность потенциалов, которая создает ток I_{ion} . Следовательно, проводимость g_{ion} описывается уравнением

$$g_{ion} = I_{ion} / (E - E_{ion}) \quad (1)$$

Теперь мы можем продолжить описание ионных токов во время потенциала действия, пользуясь только что введенным понятием проводимости для индивидуальных ионов.

Ионные токи во время потенциала действия. Потенциал покоя, как было показано в предыдущем разделе, очень близок к уровню равновесного потенциала для ионов K^+ , для которых мембрана в состоянии покоя наиболее проницаема. Если во время потенциала действия внутренняя среда клетки приобретает положительный заряд по отношению к внеклеточной среде, то проводимость мембраны для Na^+ (g_{Na}) должна возрастать, потому что только равновесный потенциал для Na^+ имеет более положительное значение ($+60$ мВ), чем пик потенциала действия. Это заключение подтверждается экспериментальными данными, согласно которым потенциалы действия могут генерироваться только при высокой внеклеточной концентрации Na^+ . При недостатке внеклеточного Na^+ входящий натриевый ток не может нарастать, независимо от того, в какой мере увеличивается g_{Na} , и, следовательно, не может развиваться деполяризационная фаза потенциала действия. Таким образом, в основе возбуждения лежит повышение *проводимости мембраны для Na^+* , вызываемое ее деполяризацией до порогового уров-

ня. Однако в данном случае затрагивается также и проводимость мембраны для K^+ . Если повышение проводимости для K^+ предотвратить некоторыми веществами, например тетраэтиламмонием, мембрана после потенциала действия реполяризуется гораздо медленнее. Это показывает, что повышение проводимости для K^+ является важным фактором реполяризации мембраны. Итак, потенциал действия обусловлен циклическим процессом поступления Na^+ в клетку и последующего выхода K^+ из нее.

Кинетика ионных токов во время возбуждения

Регистрация мембранных токов. Деполяризация, возникающая при возбуждении, изменяет проводимость мембраны для различных ионов, что в свою очередь вызывает изменение потенциала. Анализ этого сложного процесса производится путем оценки зависимости проводимости мембраны от мембранного потенциала. Ступенчатый сдвиг потенциала от базальной линии до тестирующего потенциала создается путем подведения к клетке тока, поступающего от электронного усилителя. Производится измерение тока, необходимого для такой «фиксации потенциала»; этот ток представляет собой зеркальное отражение тока, генерируемого клеточной мембраной в ответ на сдвиг потенциала [23, 24]. На рис. 2.6 показан временной ход мембранного тока в этих условиях для двух перехватов Ранвье (с. 47) нерва лягушки. Ступенчатые сдвиги от исходного потенциала до -60 , -30 , 0 , $+30$ и $+60$ мВ вызывают комплексные токи, состоящие из суммы Na^+ - и K^+ -токов. Эти компоненты можно разделить, блокируя один из них специфическим ингибитором.

На рис. 2.6, Б представлены результаты после применения тетраэтиламмония (ТЭА) для блокирования K^+ -токов [33]; следовательно регистрируемые кривые здесь отражают Na^+ -токи. Эти Na^+ -токи отрицательны при тестирующих потенциалах ниже $+40$ мВ; ионы Na^+ входят в нервные волокна. При $+30$ мВ Na^+ -токи все еще отрицательны, но их амплитуда мала, а при $+60$ мВ, по другую сторону от уровня равновесного потенциала для Na^+ , направление токов меняется. После каждого деполяризующего сдвига потенциала Na^+ -ток очень быстро достигает максимума, а затем, если деполяризация поддерживается, возвращается к нулю. Такая инактивация Na^+ -токов протекает наиболее медленно при небольших деполяризациях и ускоряется с увеличением деполяризации: при $+30$ мВ Na^+ -ток практически прекращается уже через 1 мс.

Эксперимент, результаты которого представлены на рис. 2.6, Б, был дополнен (рис. 2.6, Г) блокированием Na^+ -токов тетродотоксином (ТТХ) [35], чтобы выявить временной ход K^+ -токов. Зарегистрированные K^+ -токи положительны в пределах все-

го диапазона тестирующих потенциалов; равновесный потенциал для K^+ находится на уровне около -100 мВ, так что при потенциалах от -60 мВ до $+60$ мВ K^+ -токи выходят из нерва. Амплитуда K^+ -токов возрастает примерно пропорционально величине деполяризации. Даже при самой большой деполяризации ток начинается с задержкой порядка $0,5$ мс; в течение примерно 5 мс ток достигает плато и удерживается на этом уровне в течение всего периода деполяризации. В отличие от Na^+ -токов, K^+ -токи в нейронах не инактивируются. Другое важное различие между K^+ - и Na^+ -токами состоит в том, что Na^+ -ток достигает максимума очень быстро после начала деполяризации, тогда как K^+ -ток возникает после некоторой задержки и затем нарастает относительно медленно.

Na^+ - и K^+ -проводимость во время потенциала действия. Временной ход мембранной проводимости для Na^+ и K^+ можно рассчитать путем деления амплитуд соответствующих токов (рис. 2.6) на разность между тестирующим и равновесным потенциалами для соответствующего иона. Подобные данные можно также получить для небольших скачков потенциала. Пусть, например, известна амплитуда тока, вызванного маленьким скачком потенциала в околопороговом диапазоне. Этот ток протекает по мембранной емкости и идет через мембранное сопротивление, значения которых известны (см. рис. 2.16 и 2.17), вызывая небольшую деполяризацию. Этот потенциал в свою очередь вызывает дополнительный ток, который ведет к дальнейшей деполяризации и значение которого можно вычислить. Продолжая работать с такими небольшими скачками потенциала и временными отрезками, можно воспроизвести временной ход потенциала действия по зарегистрированным потенциалозависимостям амплитуд и временного хода g_{Na} и g_K . На рис. 2.7 изображен реконструированный таким образом потенциал действия, а также временной ход g_{Na} и g_K . При достижении порогового потенциала g_{Na} резко нарастает; она достигает максимума раньше пика потенциала действия, поскольку уже начинается инактивация Na^+ -тока, и в течение 1 мс g_{Na} возвращается к исходному уровню. Напротив, g_K нарастает медленно, с некоторой задержкой после начала деполяризации. Она достигает своего максимума поздно, когда реполяризация уже наполовину завершена, и затем снижается, так как снижается деполяризация. Таким образом, повышение g_K ускоряет вторую фазу реполяризации и служит причиной гиперполяризационного следового потенциала после потенциала действия (рис. 2.7); в то время как g_K все еще превышает значение потенциала покоя, мембранный потенциал смещается от уровня покоя по направлению к отрицательному калиевому равновесному потенциалу E_K .

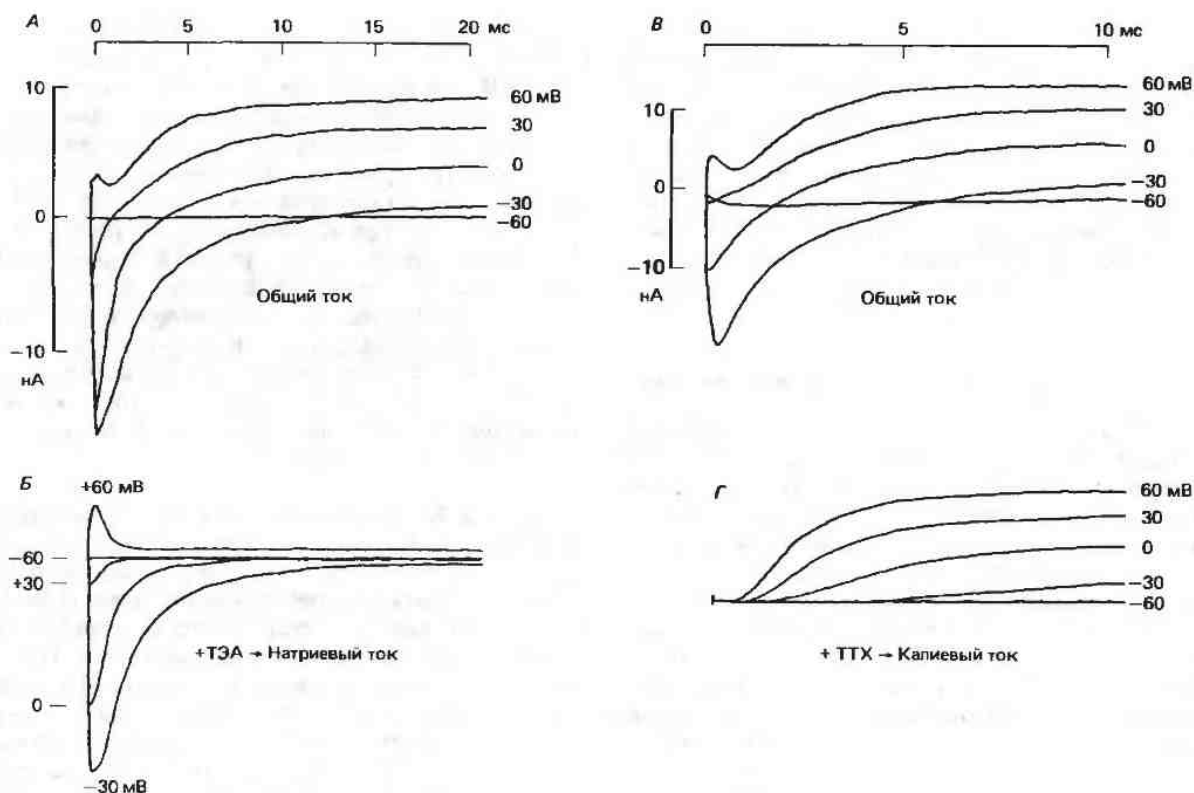


Рис. 2.6. А и В. Мембранные токи в миелинизированных аксонах лягушки (перехваты Ранвье; 11–13°C) после ступенчатых сдвигов мембранного потенциала. Мембранный потенциал поддерживался с помощью фиксации потенциала на уровне потенциала покоя, равного -95 мВ; в момент времени 0 мс мембранный потенциал скачком поднимали до значений, которые указаны справа около записей тока, от -60 до $+60$ мВ. Сопровождающие скачок потенциала кратковременные емкостные токи вычитались, поэтому регистрируемые токи являются ионными токами. При -60 мВ скачок потенциала остается подпороговым и не вызывает изменений тока. По мере увеличения скачков потенциала сначала возникают отрицательные токи, которые с увеличением потенциала становятся положительными. Б. То же, что на рис. А, но на фоне блокады калиевых токов ТЭА (6 мМ), в результате чего токи почти полностью обеспечиваются ионами Na^+ . Полярность Na^+ -токов меняется с отрицательной на положительную между значениями $+30$ и $+60$ мВ; по мере увеличения деполяризации продолжительность Na^+ -токов уменьшается. Г. То же, что на рис. В, но на фоне блокады натриевых токов тетродотоксином (0,3 мкМ), так что записи соответствуют калиевым токам. При деполяризации K^+ -токи нарастают медленнее, чем Na^+ -токи, и продолжают в течение всего периода деполяризации (по [3] с изменениями)

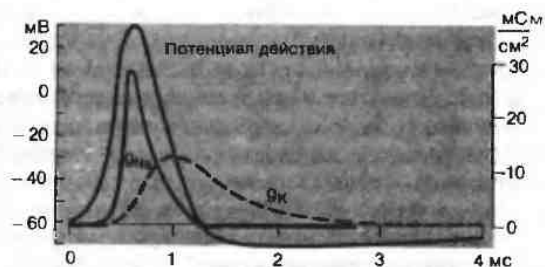


Рис. 2.7. Мембранные проводимости во время потенциала действия в гигантском аксоне кальмара. g_{Na} и g_{K} рассчитывали, подавая серии деполяризующих скачков потенциала (см. рис. 2.6) (по [6] с изменениями)

Инактивация Na^+ -тока

Из рис. 2.6, Б видно, что Na^+ -ток в нерве лягушки начинает убывать примерно через 0,5 мс, несмотря на продолжающуюся деполяризацию. У гомойотермных животных, имеющих более высокую температуру тела, этот промежуток времени еще короче. Характерная для Na^+ -тока инактивация становится более быстрой по мере увеличения деполяризации, так что ток раньше возвращается к нулю. Однако этот процесс не означает восстановления состояния покоя; если мембрана на короткое время реполяризуется и снова деполяризуется после полной инактивации, в ней практически невозможно снова вызвать Na^+ -ток. При таком состоянии мемб-

раны натриевая система не может быть активирована. Даже после того как на некоторое время восстановится потенциал покоя, Na^+ -ток можно активировать лишь частично. Только в случае предварительной гиперполяризации аксонной мембраны на 20–40 мВ последующая деполяризация от этого уровня потенциала способна вызвать максимальный Na^+ -ток, $I_{\text{Na max}}$ (рис. 2.8). Если мембранный потенциал на период 10 мс или дольше сместить на 20 мВ от потенциала покоя к более положительному значению, то деполяризация от этого исходного уровня приведет к возникновению только минимального Na^+ -тока. Следовательно, длительная деполяризация может предотвратить возбуждение; клетки, потенциал которых положительнее уровня от –60, до –50 мВ, утрачивают возбудимость [3, 23]. Продолжительная деполяризация может развиваться в результате метаболических нарушений, например при кислородной недостаточности, а также под влиянием фармакологических препаратов; такая деполяризация способна блокировать генерирование процесса возбуждения.

Рефрактерные периоды. Еще одним важным следствием инактивации Na^+ -системы является развитие **рефрактерности** мембраны. Это явление иллюстрирует рис. 2.9. Если мембрана деполяризуется сразу после развития потенциала действия, то возбуждение не возникает ни при значении потенциала, соответствующем порогу для предыдущего потенциала действия, ни при любой более сильной деполяризации. Такое состояние полной невозбудимости, которое в нервных клетках продолжается около 1 мс, называется **абсолютным рефрактерным периодом**. За ним следует **относительный рефрактерный период**, когда путем значительной деполяризации все же можно вызвать потенциал действия, хотя его амплитуда и снижена по сравнению с нормой. Потенциал действия обычной амплитуды при нормальной пороговой деполяризации можно вызвать только через несколько миллисекунд после предыдущего потенциала действия. Возвращение к нормальной ситуации соответствует окончанию *относительного рефрактерного периода*. Как отмечалось выше, рефрактерность обусловлена инактивацией Na^+ -системы во время предшествующего потенциала действия. Хотя при реполяризации мембраны состояние инактивации заканчивается, такое восстановление представляет собой постепенный процесс, продолжающийся несколько миллисекунд, в течение которых Na^+ -система еще не способна активироваться или же активируется только частично. **Абсолютный рефрактерный период** ограничивает **максимальную частоту** генерирования потенциалов действия. Если, как это показано на рис. 2.9, абсолютный рефрактерный период завершается через 2 мс после начала потенциала действия, то клетка может воз-

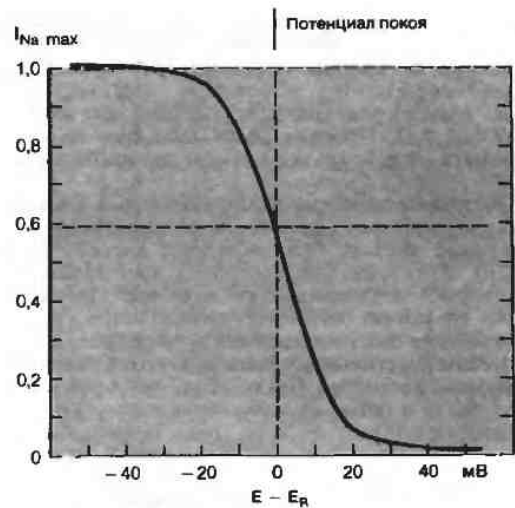


Рис. 2.8. Потенциалзависимая инактивация Na^+ -системы. По оси абсцисс отложены величины отклонения мембранного потенциала от потенциала покоя (–60 мВ). От каждого из этих исходных значений потенциала мембрану деполяризовали до –16 мВ и по оси ординат откладывали отношения возникающих максимальных Na^+ -токов ($I_{\text{Na max}}$) к величине $I_{\text{Na max}}$, соответствующей полной активации Na^+ -системы (по [15] с изменениями)



Рис. 2.9. Рефрактерность после возбуждения. В нерве млекопитающего вызван потенциал действия (слева), после чего с различными интервалами наносили стимулы. Сплошной красной линией показан пороговый уровень потенциала, а черными прерывистыми линиями — деполяризация волокна до порогового уровня. В абсолютном рефрактерном периоде волокно невозбудимо, а в относительном рефрактерном периоде порог его возбуждения превышает нормальный уровень

буждаться с частотой максимум 500/с. Существуют клетки с еще более коротким рефрактерным периодом, в них частота возбуждения может достигать до 1000/с. Однако большинство клеток имеет максимальную частоту потенциалов действия ниже 500/с.

Ионные токи во время следовых потенциалов

Во многих клетках после быстрой деполяризации, которая соответствует потенциалу действия, развиваются де- или гиперполяризационные следовые потенциалы (рис. 2.4 и 2.5). Природа таких следовых потенциалов может быть разной; кратко опишем два наиболее важных типа.

Кратковременный гиперполяризационный следовой потенциал наблюдается сразу после реполяризации во многих нервных клетках и в некоторых клетках миокарда (рис. 2.5). Этот следовой потенциал представляет собой избыточную реполяризацию; когда во время фазы реполяризации потенциал достигает уровня покоя, E_K еще не возвращается к своему исходному уровню (рис. 2.7), т. е. E_K в отличие от E_{Na} превышает уровень покоя. Следовательно, мембранный потенциал ближе подходит к значению E_K , чем это было в покое. Возникающая в результате гиперполяризации затухает по мере спада повышенного уровня E_K . Такой механизм кратковременной гиперполяризации после потенциала действия участвует в развитии ритмического возбуждения; мы вернемся к нему ниже (с. 48).

Длительные гиперполяризационные следовые потенциалы, которые суммируются при достаточно высокой частоте возбуждения, особенно хорошо выражены в тонких нервных волокнах позвоночных — волокнах группы IV. Такие длительные гиперполяризационные следовые потенциалы обеспечиваются электрогенным Na^+ -насосом (с. 14–17), который удаляет из клетки Na^+ , вошедший в нее во время возбуждения [28]. Они исчезают, если предотвратить активность насоса веществами, блокирующими метаболизм, например ДНФ (ср. рис. 1.7).

«Стабилизирующее» влияние $[Ca^{2+}]_0$ на потенциал покоя. Зависимость Na^+ -токов от тестирующего потенциала, которую иллюстрирует рис. 2.6, может изменяться при различных воздействиях. Блокада некоторых Na^+ -каналов тетродотоксином или аналогично действующими веществами, а также изменения плотности Na^+ -каналов в мембране влияют только на амплитуду, но не на зависимость от потенциала или временной ход Na^+ -токов. Характерные смещения зависимости мембранных токов от потенциала происходят при изменениях внеклеточной концентрации Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_0$. На рис. 2.10 графики зависимости максимальной Na^+ -проницаемости, P_{Na} , от тестирующих потенциалов (абсцисса) построены при разных значениях $[Ca^{2+}]_0$. Графики для P_{Na} , построенные в логорифмическом масштабе, вначале имеют вид поднимающейся прямой, а затем выходят на уровень насыщения. Влияние $[Ca^{2+}]_0$ заключается в параллельном смещении графиков зависимости P_{Na} от потенциала вдоль оси абсцисс: при $[Ca^{2+}]_0 = 0$ небольшие деполяризации вызывают значительные изменения P_{Na} , тогда как при высоких $[Ca^{2+}]_0$ такой же Na^+ -ток может возникнуть только при деполяризации не менее чем на 35 мВ. Следовательно, снижение $[Ca^{2+}]_0$ способствует генерированию потенциалов действия во время деполяризации. Влияние $[Ca^{2+}]_0$ на P_{Na} , показанное на рис. 2.10, осложняется еще одним эффектом, действующим в том же направлении, — влиянием на зависимость инактивации от потенциала.

Кривые зависимости $I_{Na_{max}}$ от исходного потенциала (рис. 2.8) при изменениях $[Ca^{2+}]_0$ смещаются вдоль оси абсцисс точно таким же образом, как и кривые на рис. 2.10. В результате снижение $[Ca^{2+}]_0$ сопровождается не только более значительным увеличением P_{Na} в ответ на такую же деполяризацию (рис. 2.10), но и абсолютным уменьшением максимально возможного прироста I_{Na} (рис. 2.8). Общий эффект, однако, состоит в том, что уменьшение $[Ca^{2+}]_0$ ведет к снижению порога генерации потенциала действия, т. е. *повышает возбудимость*, тогда как увеличение $[Ca^{2+}]_0$ «стабилизирует» мембранный потенциал. Заметные локальные сдвиги $[Ca^{2+}]_0$ не так уж необычны в организме; например, в ЦНС при усилении активности (особенно в синапсах; см. с. 62) поступление Ca^{2+} в клетки ведет к снижению $[Ca^{2+}]_0$ в ограниченных межклеточных пространствах (рис. 2.3); возбудимость клеток повышается, что может сопровождаться генерированием разрядов судорожного типа [13]. Общее снижение $[Ca^{2+}]_0$ в плазме крови вызывает синдром **тетании**, при котором нерегулируемое возбуждение мышц приводит к судорогам.

Удивительное параллельное смещение графиков потенциалзависимости Na^+ -токов (и других мембранных токов) при повышении $[Ca^{2+}]_0$ интересно с физической точки зрения. Как показывает представленная на рис. 2.15 модель Na^+ -канала, наружная сторона мембраны несет фиксированные заряды, главным образом отрицательные. Они принадлежат фосфо- и гликолипидам, а также гликопротеинам (рис. 1.2). Эти заряды удерживают около мембраны ионную оболочку, которая, по приближительной оценке, обеспечивает примерно половину общего градиента мембранного потенциала, так что каналные белки «чувствуют» не более половины разности потенциалов, существующей между внутренней средой и наружной поверхностью клетки [3, 26]. Ионы Ca^{2+} взаимодействуют с фиксированными зарядами на поверхности плазматической мембраны, нейтрализуя их. Поэтому при высокой $[Ca^{2+}]_0$ общий наружный отрицательный заряд снижается, а отрицательный потенциал, действующий на ионные каналы, увеличивается. По этой причине для получения при 20 мМ $[Ca^{2+}]_0$ такого же повышения P_{Na} , что и при 2 мМ $[Ca^{2+}]_0$, потребуется примерно на 20 мВ более значительная деполяризация. И наоборот, при снижении $[Ca^{2+}]_0$ отрицательный поверхностный заряд возрастает и графики потенциалзависимости смещаются в сторону меньших значений деполяризации.

Эффекты поверхностных отрицательных зарядов рассматривались здесь не только для того, чтобы объяснить влияние изменений $[Ca^{2+}]_0$. Смещения потенциалзависимости, аналогичные представленным на рис. 2.10, наблюдаются и при сдвигах **внеклеточного pH**. При снижении pH возрастает $[H^+]_0$, что уменьшает отрицательный заряд поверхности мембраны — эффект, аналогичный результату повышения $[Ca^{2+}]_0$. Снижение pH до 4.5, так же как повышение $[Ca^{2+}]_0$ на рис. 2.10, может вызвать смещение активации P_{Na} на 25 мВ. Изменения pH тканей в зависимости от метаболизма вполне возможны. Состояние поверхностного заряда мембраны может также влиять на связывание и активность ионизированных веществ, действие которых аналогичным образом зависит от $[Ca^{2+}]_0$ и от pH [3, 26, 33].

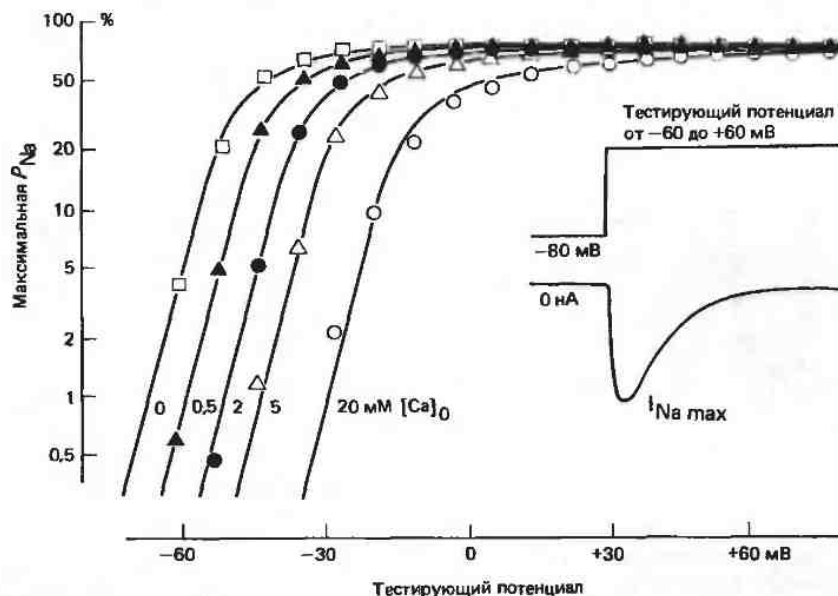


Рис. 2.10. Зависимость максимальной Na^+ -проницаемости, P_{Na} , от величины скачков деполяризации. Перехват Ранвье был деполяризован от исходного мембранного потенциала -80 мВ до тестирующих потенциалов, отложенных по оси абсцисс. На вставке: деполяризация до тестирующего потенциала и возникающий в ответ Na^+ -ток, I_{Na} . Максимум I_{Na} определяет (вместе с внутри- и внеклеточной концентрациями Na^+ и мембранным потенциалом) максимальную P_{Na} в соответствии с уравнением 7 (гл. 1). Кривые зависимости P_{Na} от потенциала смещаются вдоль оси абсцисс при изменениях внеклеточной концентрации Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_0$ от 0 до 20 мМ). При снижении $[\text{Ca}^{2+}]_0$ пороговая деполяризация для повышения P_{Na} уменьшается; происходит повышение возбудимости перехвата Ранвье (по [3] с изменениями)

2.3. Токи через потенциалзависимые мембранные каналы

Локальная фиксация потенциала мембраны. До сих пор мы рассматривали токи и сдвиги проводимости всей мембраны при ее деполяризации. Несколько лет назад был разработан метод регистрации токов в микроучастках мембраны диаметром примерно 1 мкм, который позволяет идентифицировать молекулярные реакции одиночных каналов на основе зависимостей ионных токов от потенциала и времени. Рис. 2.11 иллюстрирует принцип локальной фиксации потенциала ("patch clamp") [12, 24]. Стеклопипетка, диаметр кончика которой меньше 1 мкм, подводится к клетке вплоть до контакта с мембраной, и когда через пипетку подается отрицательное давление, пипетка обычно закупоривается участком мембраны; электрическое сопротивление между пипеткой и внеклеточным раствором возрастает скачком более чем до 1 ГОм (10^9 Ом). В результате микроучасток мембраны электрически изолируется от остальной мембраны. Канал пипетки соединен с усилителем обратной связи, который обеспечивает регулируемую цепь для поддержания потенциала пипетки на заданном уровне. Ток, необходимый для стабилизации потенциала – «ток фиксации» – точно соответствует току,

протекающему в каждый момент через микроучасток мембраны. Командный потенциал усилителя можно устанавливать произвольно, так что регистрация токов через микроучасток мембраны может осуществляться при различных мембранных потенциалах или после ступенчатых сдвигов потенциала.

Гигаомный контакт между пипеткой и мембраной настолько прочен, что после отведения пипетки микроучасток мембраны часто отрывается от клетки, оставаясь прикрепленным к кончику пипетки. В этом случае регистрацию можно производить в микроучастке мембраны, отделенном от клетки, причем цитоплазматическая поверхность этого участка может омываться любым нужным раствором. Путем искусственных манипуляций микроучасток мембраны можно даже перевернуть на пипетке наружной стороной мембраны наружу. Тогда цитоплазматическую поверхность можно орошать раствором в пипетке, который должен примерно соответствовать внутриклеточной среде, а на наружную поверхность могут воздействовать растворы различного состава; такая конфигурация «наружной стороной наружу» („outside-out“) очень полезна для тестирования реакций каналов мембраны на изменения состава внеклеточной среды, на медиаторы или на фармакологические средства внеклеточного действия. Достаточно прочный контакт между участком мембраны и кончиком пипетки может быть достигнут только при абсолютной чистоте стекла пипетки и мембраны. Образованию контакта могут мешать волокна соединительной ткани, которые обычно приходится удалять путем обработки мембраны такими ферментами, как коллагеназа [12].

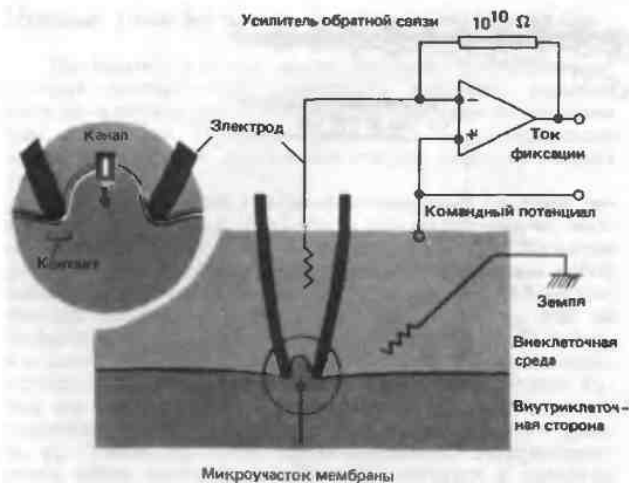


Рис. 2.11. Схема локальной фиксации мембранного потенциала («пзтч-клемп»). Изображен продольный срез через регистрирующую микропипетку (обозначена черным цветом) с диаметром контактирующего с мембраной кончика ~1 мкм. Если кончик электрода абсолютно чист и поверхность клетки освобождена от волокон соединительной ткани, то при подаче через пипетку отрицательного давления образуется тесный контакт, который создает электрическую изоляцию каналов находящегося в кончике пипетки микроуласть мембраны от остальной мембраны клетки (*вставка*). Таким способом можно регистрировать токи каналов с помощью усилителя обратной связи, соединенного с раствором электролита в пипетке (по [12, 24] с изменениями)

Токи через одиночные Na⁺-каналы. Токи через микроуласть мембраны, процедура регистрации которых показана на рис. 2.11, схематически представлены на рис. 2.12. Слева приведены 10 записей Na⁺-тока, при каждой из которых мембрана была деполяризована на период 14 мс. В каждом случае наблюдается только единственный короткий импульс тока с амплитудой ~1,6 пА; это ток, протекающий через одиночную белковую молекулу Na⁺-канала. Длительность импульсов тока, которая соответствует времени открытого состояния канала, значительно варьирует около среднего значения 0,7 мс. Моменты открывания также варьируют, но при суммировании многих одиночных отведений получается результирующий временной ход тока, который на рис. 2.12 вверху слева изображен под записью скачка потенциала. Судя по записи временного хода тока, **вероятность открывания канала резко возрастает при деполяризации, достигает максимума через 1,5 мс, затем снижается и становится минимальной через 10 мс после скачка деполяризации.** Такое уменьшение вероятности открывания канала после деполяризации соответствует **инактивации** суммарного Na⁺-тока [8, 31].

Отсюда следует, что открывание Na⁺-каналов при деполяризации не является строго детерминированным процессом; скорее происходит повышение вероятности открывания канала, а после того как он открылся, существует определенная вероятность, что он снова закроется. Таким «стохастическим» поведением обладают химические реакции, так что различные **состояния канала** – «закрытое, но способное к активации», «открытое» и «закрытое инактивированное» (неспособное к активации) можно связать между собой посредством постоянных скорости, как и в случае химических реакций. Простейшая модель поведения Na⁺-канала включает эти три состояния (рис. 2.13). Переход от **закрытого и способного к активации в открытое состояние** обеспечивается деполяризацией. Однако деполяризация ускоряет также и переход в **инактивированное состояние**, поэтому открытый канал подвергается быстрой инактивации и остается инактивированным, пока в результате ре- или гиперполяризации мембраны не вернется в **закрытое, но способное к активации состояние**. Равновесие между закрытым, но способным к активации и закрытым инактивированным состояниями тоже устанавливается посредством мембранного потенциала; это соотношение проявляется в виде зависимости от исходного потенциала способности Na⁺-тока к активации (рис. 2.8) [8].

Токи через одиночные K⁺-каналы. На рис. 2.12 справа схематически представлены токи одиночных K⁺-каналов, аналогично токам Na⁺-каналов (см. слева). Импульсы тока тоже имеют маленькую амплитуду (всего лишь +2 пА), а продолжительность открытого состояния канала варьирует вблизи среднего значения 5 мс. Однако в период открытого состояния K⁺-канал часто на короткое время закрывается, т. е. происходят быстрые осцилляции между открытым и закрытым состояниями. Такие «вспышки» открываний наблюдаются для многих типов каналов (с. 39 и 65). В отличие от Na⁺-канала, **K⁺-канал не инактивируется** во время деполяризации; пока продолжается деполяризация, индивидуальные каналы непрерывно открываются и закрываются. В соответствии с этим, при суммации отведений получается кривая K⁺-тока, которая нарастает до стационарного уровня. Таким образом, описывая поведение токов K⁺-каналов с помощью модели, представленной на рис. 2.13, следует отметить, что инактивированное состояние в данном случае отсутствует, но наблюдаются два последовательных закрытых состояния, которые обеспечивают прерывистый характер всплеск [34] (см. Ca²⁺-канал).

Рис. 2.12 отражает поведение K⁺-каналов, типичное для нервных волокон: задержанное нарастание суммарного тока при деполяризации, заметное повышение проводимости во время деполяризации от

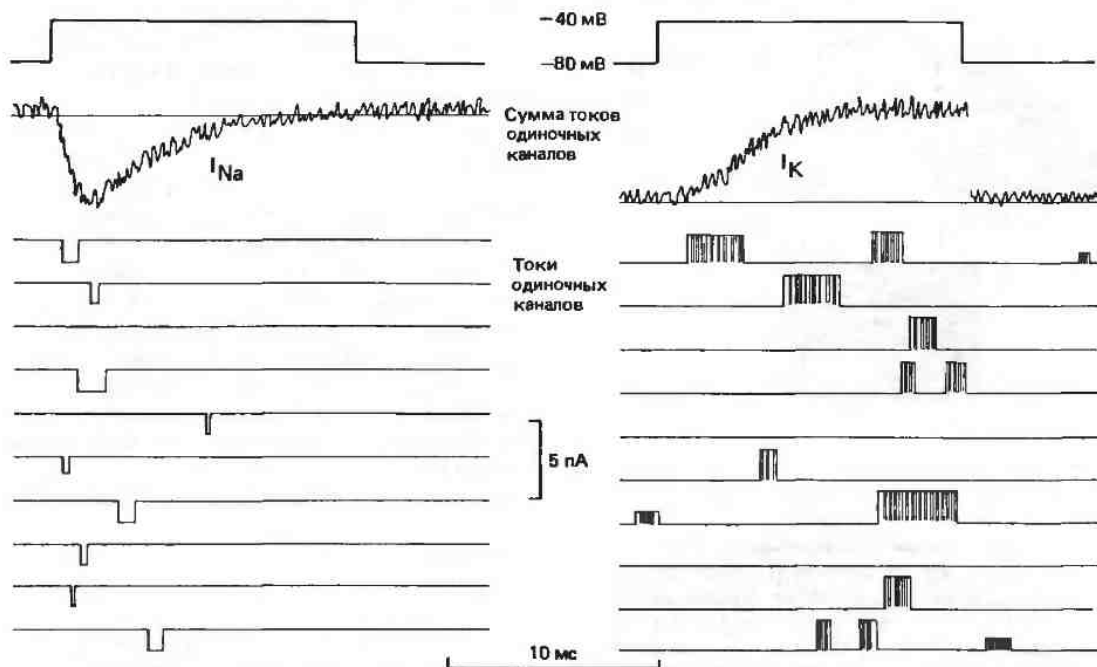


Рис. 2.12. Токи через натриевые (слева) и калиевые (справа) каналы (схематическое изображение). С помощью локальной фиксации потенциала производили сдвиг потенциала длительностью 14 мс от -80 до -40 мВ (черная линия); ниже показаны мембранные токи, зарегистрированные при нескольких таких последовательных сдвигах потенциала. Во время деполяризации токи одиночного канала могут возникать в любой момент, причем длительность их варьирует. При объединении многих записей токов в условиях синхронизации скачков потенциала получаются суммарные кривые токов, показанные вверху красным (I_{Na}) и I_K). Временной ход I_{Na} свидетельствует о том, что вероятность открывания Na^+ -каналов наиболее высока вскоре после скачка потенциала, а примерно через 1 мс эти каналы открываются все реже и в конце концов инактивируются. Большая часть K^+ -каналов открывается с некоторой задержкой после скачка потенциала, затем средняя частота открываний остается на постоянном уровне в течение всего периода деполяризации

потенциала покоя и отсутствие инактивации (см. рис. 2.6). Обнаружено по крайней мере пять других типов K^+ -каналов. Они различаются, например, соотношением между открыванием канала и потенциалом мембраны, характеристиками инактивации (см. рис. 2.25) или же зависимостью не только от деполяризации, но и от внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Эти типы K^+ -каналов обнаружены в клетках различных типов или частях клетки и присутствуют либо по отдельности, либо в виде определенных сочетаний. Именно разнообразие K^+ -каналов обуславливает вариации формы потенциалов действия, а также различную скорость реполяризации и особенности следовых потенциалов (см. рис. 2.4). Существует яркий контраст между многообразием K^+ -каналов и одновременно Na^+ -каналов, которые в возбудимых клетках животных всех типов быстро активируются деполяризацией, а затем быстро инактивируются.

Токи через одиночные Ca^{2+} -каналы. До сих пор мы не упоминали о том, что при деполяризации клетки открываются также Ca^{2+} -каналы. При этом

возникает входящий кальциевый ток, который вместе с одновременно развивающимся Na^+ -током обеспечивает деполяризацию мембраны. Концентрация свободных ионов Ca^{2+} в клетке очень низка (табл. 1.1), так что равновесный потенциал для Ca^{2+} более положителен, чем E_{Na} (гл. 1, уравнение 4, с. 13). В аксонной мембране g_{Ca} меньше по сравнению с g_{Na} , поэтому этой величиной можно пренебречь при анализе потенциала действия (рис. 2.7). Однако в дендритах нейронов или в окончаниях аксонов (см. с. 62) во время деполяризации g_{Ca} может возрастать, превышая g_{Na} . В миокарде и тем более в гладких мышцах повышение g_{Ca} бывает столь же велико, как и повышение g_{Na} , а иногда и более значительно. Такие входящие токи Ca^{2+} представляют особый интерес из-за их влияния на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_i$, которая может возрасти с 10^{-7} до 10^{-6} М; это повышение $[Ca^{2+}]_i$ часто выполняет в клетке регулирующие функции (см. с. 23 и рис. 1.16). Механизм открывания Ca^{2+} -каналов и последующие внутриклеточные процессы являются филогенетически очень древними — они выявлены даже у простейших.



Рис. 2.13. Модель состояний Na^+ -каналов. «Закрывое, способное к активации» состояние при деполаризации может преобразовываться в «открытое активированное» или «закрывое инактивированное» состояние. Когда канал находится в «открытом активированном» состоянии, стойкая деполаризация способствует переходу в «закрывое инактивированное» состояние. Возвращение канала в «закрывое, способное к активации» состояние может происходить только в результате реполаризации. (Более реальная модель включает последовательно 3 «закрывых, способных к активации» и 4 «закрывых инактивированных» состояния [8].)

Токи одиночных Ca^{2+} -каналов в миокарде (рис. 2.14) характеризуются несколько более сложным поведением по сравнению с Na^+ - и K^+ -токами, показанными на рис. 2.12. Во время серий деполаризационных скачков потенциала примерно в 70% случаев возникают довольно длительные всплески импульсов тока, каждый амплитудой около 1 пА, а в 30% случаев канал остается закрытым. Индивидуальные открывания во время всплесков продолжаются в среднем около 1 мс, а закрытые состояния между ними — только 0,2 мс. Суммарный Ca^{2+} -ток во время деполаризации (нижние записи на рис. 2.14) быстро нарастает и инактивируется с постоянной времени примерно 130 мс, причем общий ток определяется длительностью и частотой всплесков. Кинетику канала проще всего описать (в соответствии с рис. 2.13) следующим уравнением:

$$\begin{aligned} \text{Закрывое состояние 1} &\xrightleftharpoons[\text{Деполаризация}]{\text{Деполаризация}} \text{Закрывое состояние 2} \\ &\xrightleftharpoons[\text{Деполаризация}]{\text{Деполаризация}} \text{Открытое состояние} \end{aligned} \quad (2)$$

Здесь от переходов между «Закрывым состоянием 2» и «Открытым состоянием» зависит длительность и частота индивидуальных открываний, а от переходов между «Закрывым состоянием 1» и «Закры-

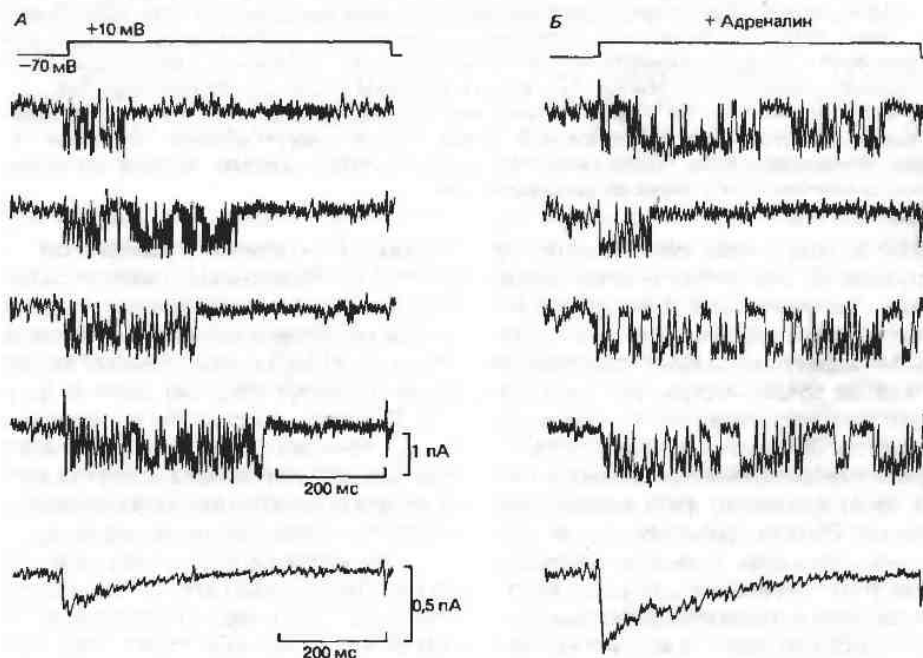


Рис. 2.14. А, Б. Токи одиночных кальциевых каналов в клетках миокарда. *Вверху:* деполаризация длительностью 600 мс от -70 до $+10$ мВ, создаваемая методом локальной фиксации потенциала. Ниже представлены 4 записи токов одиночного канала. А. В нормальных условиях деполаризация в 30% случаев не вызывает токов через канал (записи не представлены). *Внизу:* суммарный ток, полученный путем усреднения многих индивидуальных записей токов одиночного канала; видна инактивация Ca^{2+} -тока после деполаризации. Б. В присутствии 1 мкМ адреналина группы открываний одиночного канала становятся продолжительнее; при этом деполаризация не вызывает открываний канала только в 20%. Адреналин не влияет на амплитуду токов одиночного канала, но амплитуда суммарного тока (*внизу*) значительно возрастает (по [32] с изменениями)

тым состоянием 2» — частота и длительность всплесков. Уравнение (2) требует дополнения, чтобы учесть инактивированное состояние, как показано на рис. 2.13 [32].

Записи активности Ca^{2+} -канала на рис. 2.14 служат также примером модуляции активности канала гормоном или медиатором (см. с. 65). Адреналин, секретируемый корой надпочечников как «эрготропный гормон», поступает к сердцу с кровотоком; один из его эффектов состоит в увеличении частоты сердечных сокращений. Кроме того, он высвобождается (вместе с норадреналином) в качестве медиатора из симпатических нервов сердца, вызывая тот же эффект (с. 462). В эксперименте, результаты которого приведены на рис. 2.14, Б, адреналин в концентрации 10^{-6} М апплицировали на клетку миокарда. После этого деполяризация вызвала примерно в 80% случаев активность одиночных Ca^{2+} -каналов с повышенной частотой всплесков. Кратковременные открывания и закрывания каналов были такими же, как раньше. Суммарная кривая (рис. 2.14, Б, внизу) отчетливо показывает, что адреналин увеличивает вход Ca^{2+} . Такой же эффект можно вызвать перфузией клеток миокарда раствором с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) или применением каталитической субъединицы цАМФ-зависимой протеинкиназы (ПК-А). Эти наблюдения свидетельствуют, что адреналин действует здесь через второй посредник — цАМФ, вызывая фосфорилирование ферментов каталитической субъединицей протеинкиназы (рис. 1.15, с. 24) [19]. Таким образом, адреналин, по-видимому, увеличивает Ca^{2+} -ток путем инициации фосфорилирования Ca^{2+} -канала, которое способствует переходу из «Закрытого состояния 1» в «Закрытое состояние 2». Эффект адреналина, представленный на рис. 2.14, может служить прототипом модуляции клеточной активности гормонами или медиаторами.

В мембране, несомненно, существуют еще и Cl^- -каналы. Они изучены недостаточно подробно, поэтому рассматриваться здесь не будут.

Молекулы Na^+ -канала. Белки различных каналов очень сходны между собой по структуре и функциям; полагают, что все они происходят от Ca^{2+} -канала. Поскольку наиболее тщательно исследована молекула Na^+ -канала, мы вновь обратимся к нему. Na^+ -канал состоит из гликопротеина с молекулярной массой $\sim 300\,000$. Недавно установлена его аминокислотная последовательность. Изолированные молекулы можно включить в искусственные липидные мембраны, где они продолжают функционировать [8]. Число имеющихся в мембране Na^+ -каналов можно определить путем «титрования» тетродотоксином, который связывается с этими каналами, или путем деления величины Na^+ -тока через мембрану площадью 1 мкм^2 на амплитуду тока

одного канала. Разные типы мембран содержат от 1 до 50 каналов на 1 мкм^2 . При плотности 50 каналов $\cdot\text{мкм}^{-2}$ среднее расстояние между ними составляет около 140 нм. Если принять диаметр молекулы канала равным примерно 8 нм, а диаметр просвета канала, когда он открыт, — около 0,5 нм, то оказывается, что каналы находятся друг от друга довольно далеко.

В течение 1 мс открытого состояния через один такой канал входит примерно 1 пА тока, переносит заряд, равный 10^{-15} Кл. Емкость мембраны обычно равна $1\text{ мкФ} \cdot\text{см}^{-2}$ или $10^{-14}\text{ Ф} \cdot\text{мкм}^{-2}$. Поскольку $1\text{ Ф} = 1\text{ Кл} \cdot\text{В}^{-1}$, заряд величиной 10^{-15} Кл $\cdot\text{мкм}^{-2}$, который входит в клетку за время одного открывания каналов, достаточен для смещения мембранного потенциала на 100 мВ; иными словами, такой заряд обеспечивает фазу нарастания потенциала действия. Заряд величиной 10^{-15} Кл переносит 6000 ионов Na^+ . Повышение внутриклеточной концентрации, обусловленное поступлением 6000 ионов Na^+ в примембранную область объемом 1 мкм^3 , пренебрежимо мало, 10^{-5} М. Следовательно, токи каналов достаточно велики для обеспечения генерации потенциала действия, но не создают заметных изменений внутриклеточных концентраций ионов (за исключением $[\text{Ca}^{2+}]_i$). Таким образом, восстановление трансмембранных ионных градиентов посредством Na/K -насоса (с. 15) не играет роли в случае одиночного потенциала действия.

Белок Na^+ -канала должен быть способен не только быстро включать массивный поток Na^+ , но и предотвращать одновременный вход других ионов, особенно K^+ , которые имеют почти те же размеры. Значит, Na^+ -каналы должны характеризоваться избирательностью. Что касается анионов, то они удерживаются отрицательными зарядами у входа в канал, как это показано на схеме (рис. 2.15). Из мелких катионов Li^+ проходит через Na^+ -канал относительно хорошо, тогда как K^+ практически не пропускается. Избирательность можно объяснить только специфическим связыванием иона во время его прохождения через канал, о чем уже говорилось при обсуждении энергетического уровня связывания вдоль канала (рис. 1.5, Б) [21].

Кроме избирательности для Na^+ , Na^+ -канал должен обладать способностью быстро изменять свою проницаемость при изменениях мембранного потенциала. Следовательно, молекула Na^+ -канала должна нести заряды, которые могут смещаться под влиянием сдвигов силы электрического поля через мембрану. Смещения этих зарядов регистрируются в виде «воротных токов» [3, 9, 23] после полной блокады ионных каналов; воротные токи свидетельствуют о смещении по крайней мере 4 зарядов на канал. Эти 4 заряда представлены на рис. 2.15 как «датчик электрического поля», способствующий изменению конформации молекулы, при котором ка-

нал открывается. Открытое состояние нестабильно и преобразуется спонтанно в закрытое инактивированное состояние. **Инактивация** осуществляется участками канального белка, находящимися на внутренней стороне мембраны. Вещества, которые действуют внутриклеточно, например иодат или проназа, а также специфические токсины и фармакологические препараты, могут блокировать инактивацию.

Еще один способ блокады Na^+ -канала представляет интерес для медицины. **Местные анестетики** используются для предотвращения генерирования и распространения возбуждения в нервах, с тем чтобы потенциалы действия от «болевых рецепторов» не поступали в ЦНС. Анестетики обычно вводят около того нерва, который нужно блокировать. Однако их молекулы связываются только с открытыми каналами, в участке между входом в селективную пору и «воротами» (рис. 2.15) [25, 30]. Молекулы местных анестетиков слишком велики, чтобы войти в устье канала с наружной стороны мембраны. Они могут входить в открытый канал только с внутренней стороны мембраны или же, если они жирорастворимы, через липидную мембрану. Вызываемые ими закрывания канала часто повторяются только несколько миллисекунд, но повторяются с высокой частотой; разбивая ток одиночного канала на много коротких фрагментов, анестетики делают вход Na^+ неэффективным.

2.4. Электротон и стимул

Обсудив молекулярные основы возбуждения, вернемся к макроскопическому поведению нервных клеток.

Возбуждение возникает при деполяризации мембраны до или выше порогового уровня; этот процесс называется также **стимуляцией**, или **раздражением**. Как правило, стимулом служит приложенный извне электрический ток, во время протекания которого происходит деполяризация мембраны. Поэтому прежде чем рассмотреть, каким образом стимул вызывает возбуждение, обратимся к процессу деполяризации мембраны электрическим током, начиная с таких небольших сдвигов потенциала, которые не изменяют проводимость мембраны.

Электротон в случае равномерного распределения тока

Простейшую модель для изучения ответов мембраны на прохождение тока представляет собой сферическая клетка; для приложения тока и регистрации мембранного потенциала служат внутриклеточные электроды (рис. 2.16, А). При включении постоянного тока положительного направления (рис. 2.16, Б) входящие в клетку положительные заряды постепенно разряжают мембранную емкость и та-

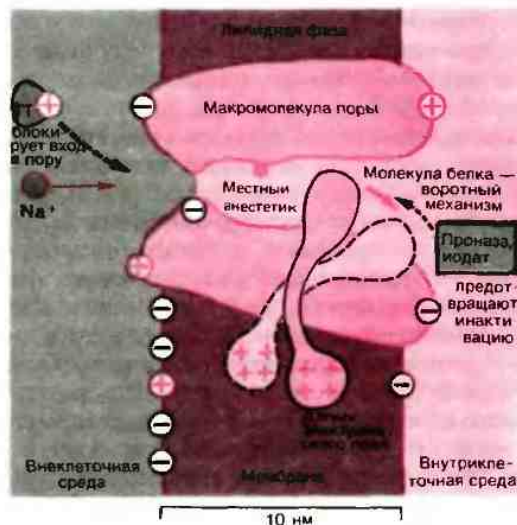


Рис. 2.15. Модель Na^+ -канала в мембране. Компоненты мембраны и ионы изображены в приближенном масштабе. Ионы Na^+ проходят через пору; прерывистыми стрелками показано место действия ингибиторов — тетродотоксина (ТТХ, блокирует вход в пору) и проназы или иодата (предотвращают инактивацию) (по [9, 14] с изменениями)

ким образом деполяризуют мембрану. Соответственно отводящий электрод регистрирует быструю деполяризацию в начале импульса тока. Однако очень скоро деполяризация замедляется, поскольку при смещении мембранного потенциала от уровня потенциала покоя нарушается равновесие ионных потоков, и во время деполяризации больше ионов K^+ покидает клетку. Этот противоположный поток положительных ионов через мембрану удаляет какую-то долю заряда, внесенного электрическим током, и разряд мембранной емкости замедляется. В конце концов деполяризация при постепенном уменьшении ее скорости достигает конечного уровня, при котором ионный ток через мембрану равен электрическому току, приложенному с помощью электрода, и тогда дальнейший разряд мембранной емкости прекращается (рис. 2.16). Сдвиг потенциала, вызываемый импульсом тока, называется **электротоническим потенциалом**, или **электротоном**. Конечный уровень, или амплитуда электротонического потенциала, пропорционален *сопротивлению мембраны* (величине, обратной проводимости мембраны) ионным токам. Скорость нарастания электротонического потенциала в самом начале определяется только емкостью мембраны; в это время протекает только *емкостной ток*. Когда возникает противоположно направленный поток ионов через мембрану, потенциал начинает экспоненциально меняться с показателем — t/τ , где t — время, а τ — *постоянная времени*, равная произведению сопротивления и емкости

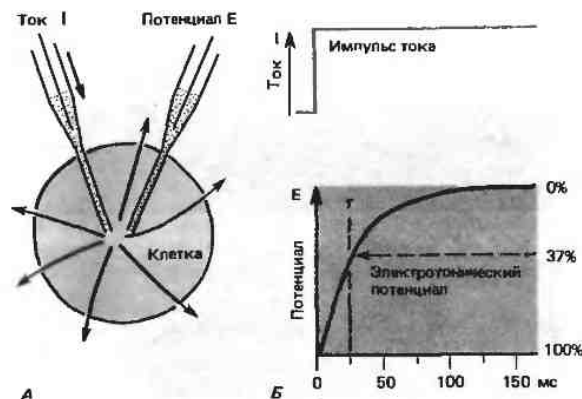


Рис. 2.16. А, Б. Электротонический потенциал в клетке сферической формы. А. Внутриклеточные электроды служат для регистрации мембранного потенциала E и пропускания тока I , распределение которого показано красными стрелками. Б. Временной ход импульса тока и одновременно регистрируемого электротонического потенциала в клетке. Постоянная времени τ электротонического потенциала определяется временем, в течение которого потенциал доходит до уровня, достигающего 37% ($1/e$) его конечной амплитуды.

мембраны. В разных клетках τ составляет от 5 до 50 мс.

Такая экспоненциальная кривая, как график электротона (или, например, спад радиоактивности изотопа), описывается выражением $e^{-t/\tau}$, τ называется постоянной времени, поскольку при t , равном τ , показатель степени равен -1 . Следовательно, с помощью такой кривой можно определить τ , найдя на оси абсцисс время, за которое амплитуда падает до $e^{-1} = 1/e = 37\%$ начальной величины.

Электротон в клетках вытянутой формы

Почти все нервные и мышечные клетки имеют большую длину по сравнению с их диаметром; так, нервное волокно может быть длиной до 1 м при диаметре всего около 1 мкм. Выходя из такой клетки, пропускаемый через нее ток будет распределяться очень неравномерно, т. е. ситуация будет сильно отличаться от представленной на рис. 2.16. Электротонические потенциалы в имеющем вытянутую форму мышечном волокне в месте пропускания тока (E_0) и на расстояниях 2,5 и 5 мм ($E_{2,5}$ и E_5) показаны на рис. 1.20. Эти кривые отличаются по форме от изображенных на рис. 2.16; они не описываются простой экспонентой и зависят от расстояния. E_0 в месте пропускания тока нарастает очень быстро, так что через промежуток времени, соответствующий постоянной времени τ , он не превышает 16% от своего конечного уровня (вместо 37% на рис. 2.16). Более крутое нарастание обусловлено неравномерным распределением тока; сначала мембранный конденсатор разряжается в небольшом

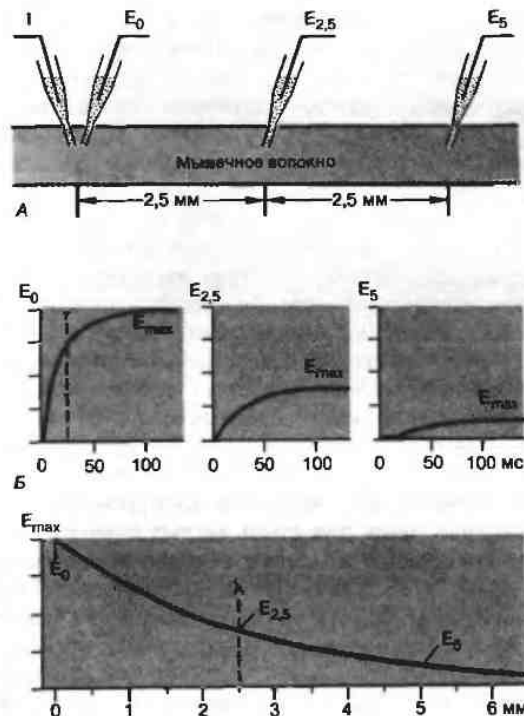


Рис. 2.17. Электротонические потенциалы в клетке вытянутой формы. Вверху: инъекция тока в мышечную клетку; электротонические потенциалы регистрируются на расстояниях 0, 2,5 и 5 мм. В середине: временной ход электротонических потенциалов при этих трех расстояниях; в каждом случае потенциал достигает разного конечного уровня $E_{\max}$. Внизу: зависимость $E_{\max}$ от расстояния до места инъекции тока. Постоянная длины мембраны λ равна расстоянию, при котором $E_{\max}$ падает до уровня 37% ($1/e$) амплитуды в месте пропускания тока.

участке около источника тока, и только после этого ток начинает проходить внутри клетки, которая имеет значительное продольное сопротивление, к более удаленным участкам мембраны. Здесь мембранный конденсатор должен снова разрядиться, прежде чем начнет протекать ток, так что по мере увеличения расстояния от источника тока временной ход электротонического потенциала постепенно замедляется. На рис. 2.17 электротонический потенциал на расстоянии 5 мм от токового электрода (E_5) возникает с заметной задержкой и даже через 120 мс не достигает своего конечного уровня $E_{\max}$ [17].

Даже в том случае, если пропускаемый ток идет так долго, что происходит перераспределение заряда, через мембрану около точки введения токового электрода протекает более значительный ток, чем на расстоянии, поскольку в более удаленных точках ток должен преодолеть не только сопротивление мембраны, но также продольное сопротивление внутренней среды клетки. Конечный уровень элект-

ротонического потенциала E_{max} в зависимости от расстояния от токового электрода показан на нижнем графике рис. 2.17. E_{max} экспоненциально падает с расстоянием x , причем экспоненциальный показатель равен $-x/\lambda$. Величина λ называется **постоянной длины мембраны**; на рис. 2.17 она равна 2,5 мм, а в других клетках колеблется в пределах от 0,1 до 5 мм. Постоянная длины λ служит мерой расстояния, на которое электротонические потенциалы могут распространяться в клетках вытянутой формы. Например, на расстоянии 4λ амплитуда электротонического потенциала составляет только 2% от его амплитуды у точки пропускания тока; следовательно, электротонические потенциалы в нерве можно зарегистрировать на расстоянии не более нескольких сантиметров от места их возникновения.

Следует еще раз подчеркнуть, что такое рассуждение относительно эффектов пропускаемого тока справедливо лишь для столь малых сдвигов потенциала, которые не изменяют ионную проводимость мембраны, т.е. наличие электротонических потенциалов подразумевает *пассивное* поведение мембраны. Поэтому при изменении полярности пропускаемого тока возникает электротонический потенциал, который соответствует зеркальному отражению прежнего потенциала.

Поляризация мембраны с помощью внесклеточных электродов. Пропускание тока через внутрисклеточный электрод, как показано на рис. 2.16 и 2.17, создает простую ситуацию протекания тока, которая помогает понять явление электротона. Однако в медицинских исследованиях и в неврологической практике клетки обычно поляризуют с помощью внесклеточных электродов. Как правило, нервное волокно помещают на два металлических электрода, соединенных с источником напряжения. Протекание тока показано на рис. 2.18. Положительный электрод называется **анодом**, а отрицательный — **катодом**. Ток протекает от одного электрода к другому через тонкий слой жидкости, прилегающий к волокну, но поскольку внутренняя среда волокна тоже обладает относительно низким сопротивлением, ток у анода частично входит через мембрану, протекает через клетку к катоду и там вновь выходит через мембрану. Эти трансмембранные токи сопровождаются изменениями мембранного потенциала; у анода положительные заряды, поступающие к наружной поверхности мембраны, увеличивают заряд мембранного конденсатора и, следовательно, увеличивают мембранный потенциал. В результате ионы K^+ входят в клетку, перенося ток через мембрану. При этом мембрана у анода гиперполяризуется. Противоположный по направлению сдвиг, деполаризация, происходит у катода. Профиль потенциала вдоль нервного волокна показан на рис. 2.18 внизу. Сдвиг потенциала максимален в участке наи-

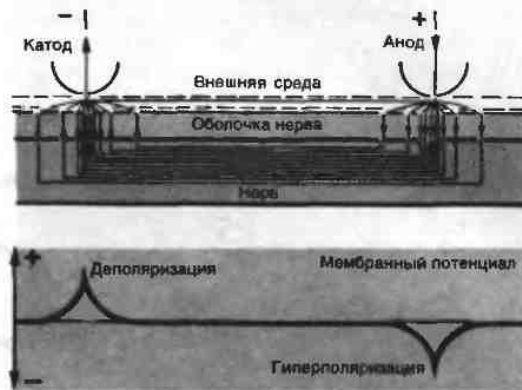


Рис. 2.18. Схема внесклеточной аппликации тока. Ток идет от анода к катоду (оба электрода находятся вне нерва), частично через пленку жидкости на поверхности нерва, а частично через оболочку нерва и в продольном направлении внутри волокна. Кривая внизу показывает изменения мембранного потенциала нервного волокна, вызываемые этим током (по [20] с изменениями)

большей плотности тока, непосредственно под электродами.

Обычно ток пропускают через нерв или мышцу с целью вызвать деполаризацию и таким образом стимулировать клетку, тогда как гиперполяризация в области анода нежелательна. В этом случае лучше использовать анод с большой поверхностью или поместить его на расстоянии от нерва, чтобы плотность тока у анода была меньше и гиперполяризация клетки, хотя и на большой площади, имела бы более низкую амплитуду. Электрод с малой поверхностью, у которого концентрируются силовые линии тока и поляризации, называется *стимулирующим электродом*, а электрод с большой поверхностью, имеющий противоположную полярность, называется *индифферентным*.

Стимул и порог

Когда деполаризующий электротонический потенциал превысит пороговый уровень, возникает возбуждение. Импульс тока, вызывающий сдвиг потенциала, называется *стимулом*. Поскольку мембрана обладает определенной электрической емкостью, изменение потенциала, производимое импульсом тока, происходит с некоторой задержкой (рис. 2.17). По этой причине потенциал достигает порога обычно через несколько миллисекунд после включения стимула. Чтобы стимул достиг порога, он должен продолжаться достаточно долго; следовательно, импульс тока должен иметь адекватные длительность и амплитуду. До определенного предела высокая амплитуда стимула может компенсировать его небольшую длительность.

Околопороговые стимулы. Деполаризация дендритов и тел нервных клеток часто едва достигает порогового уровня, поэтому от очень небольших различий ее интенсивности зависит, перейдет ли информация в форму потенциала действия или нет.

Генерирование потенциала действия при достижении порога происходит потому, что деполаризация вызывает повышение Na^+ -проводимости, g_{Na^+} , и возникающий в результате поток Na^+ в клетку становится таким большим, что мембрана продолжает деполаризовываться автоматически. Однако поступление Na^+ , вызываемое деполаризацией, начинается не точно на *пороговом уровне потенциала*, а на несколько милливольт ниже. Это можно видеть в последовательной серии электротонических потенциалов, которая представлена на рис. 2.19; потенциалы вызываются гиперполяризующими и деполаризующими импульсами тока, которые постепенно увеличиваются. Только два самых маленьких по амплитуде деполаризационных электротонических потенциалов являются зеркальным отражением гиперполяризационных потенциалов. Третий и четвертый деполаризационные потенциалы нарастают быстрее и достигают большей амплитуды, чем соответствующие гиперполяризационные потенциалы, а пятый деполаризационный потенциал становится надпороговым. Добавочная (по сравнению с зеркальным отражением гиперполяризационных потенциалов) деполаризация на кривых, близких к пороговому уровню, на рис. 2.19 обозначена розовым цветом; эта деполаризация называется **локальным ответом** и обусловлена повышением Na^+ -проводимости в этом диапазоне значений потенциала. Во время таких локальных ответов вход Na^+ может существенно превосходить выход K^+ , однако Na^+ -ток еще не так велик, чтобы деполаризация мембраны стала достаточно быстрой для генерирования потенциала действия — т. е. для преодоления медленной инактивации в околопороговой области потенциалов (см. рис. 2.6, —60 мВ). Возбуждение развивается не полностью, иными словами, оно остается локальным процессом и не распространяется.

Электрические токи имеют значение для нейрофизиологии не только в связи с их использованием для стимуляции нервов; пропускание токов через кожу можно производить в лечебных целях, и иногда они становятся причиной несчастного случая. Постоянный ток действует как стимул главным образом в момент включения и выключения, хотя сильный стимул может повысить температуру ткани до такой степени, что произойдет ее повреждение, а при высоком напряжении могут возникать искровые разряды, вызывающие образование на коже глубоких ран. Низкочастотный переменный ток (например, 50 Гц) оказывает такое же воздействие, но с несколько меньшей тенденцией к возникновению искровых разрядов. Он тоже стимулирует возбудимые ткани, причем частота стимуляции соответствует частоте синусоидальных колебаний тока; такие стимулы, особенно если они поступают во время относительного рефрактерного периода потенциала действия миокарда (фаза повышенной уязвимости), могут легко

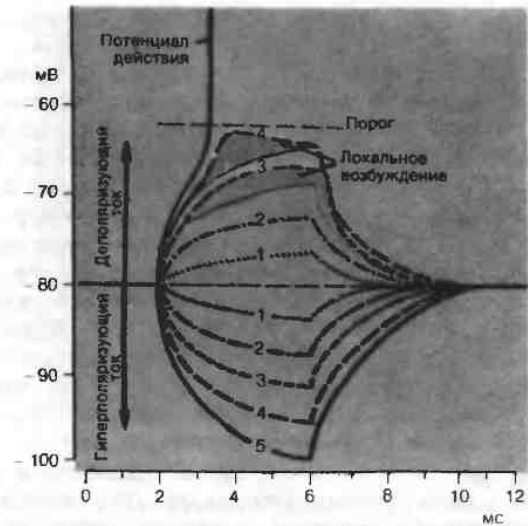


Рис. 2.19. Электротонические потенциалы и локальные ответы. Гиперполяризующие стимулы тока (длительностью 4 мс) с относительной амплитудой 1, 2, 3, 4 и 5 вызывают пропорциональные по амплитуде электротонические потенциалы. При деполаризующих токах с амплитудой 1 и 2 возникающие потенциалы являются зеркальным отражением потенциалов при соответствующих гиперполяризующих токах. При деполаризующих импульсах с амплитудой 3 и 4 электротонические потенциалы превышают те потенциалы, которые возникают при деполаризации менее —70 мВ (область превышения под кривыми выделена розовым цветом). Ток с амплитудой 5 производит деполаризацию, которая достигает порога и вызывает потенциал действия

вызвать летальную фибрилляцию сердца. По этой причине низкочастотный переменный ток особенно опасен. Высоко-частотный переменный ток (> 10 кГц) в течение половины своего цикла не может деполаризовать мембрану до порога, а следующая половина цикла уже снимает деполаризацию, так что эти токи не могут действовать как стимулы, а только вызывают нагревание ткани. Поэтому токи с частотой от 0,5 до 1 МГц можно применять в лечебных целях; такая **диатермия** используется для регулируемого местного прогревания тканей.

2.5. Распространение потенциала действия

Роль мембран нервного и мышечного волокна состоит в распространении информации (или регулирующих сигналов), т. е. в проведении возбуждения. Чтобы понять механизм проведения возбуждения, следует проблемы физиологии возбуждения, изложенные в разд. 2.2, рассмотреть в свете законов продольного распространения токов и потенциалов (разд. 2.3). Начнем с описания процесса распространения возбуждения в нерве.

Измерение скорости проведения

При возбуждении нерва (например, импульсом электрического тока) можно с помощью внеклеточных электродов зарегистрировать потенциалы действия (рис. 2.20). Такие потенциалы действия появляются не только в месте раздражения, но и на значительных расстояниях от него — например, на расстоянии примерно 1 м. На всем протяжении нерва потенциалы имеют *одинаковую амплитуду*, но появляются с *задержкой*, которая пропорциональна расстоянию от места нанесения стимула. В двигательном нерве, например, потенциал действия поступает в участок, удаленный на 1 м от места раздражения, через 10 мс; отсюда следует, что он *проводится* по нерву со скоростью $100 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$.

На рис. 2.20 показана схема отведения с помощью внеклеточных электродов. Два электрода контактируют с нервным волокном, участок которого освобожден от окружающей ткани и помещен в электрически изолирующую среду, например в минеральное масло или воздух. При распространении волны возбуждения вдоль волокна справа налево она достигает электрода 1; поверхность волокна под этим электродом теряет свой положительный заряд и становится более отрицательной по отношению к участку под электродом 2, так что измерительный прибор показывает положительный сдвиг потенциала, временной ход которого примерно соответствует внутриклеточному потенциалу действия. Когда возбуждение достигнет электрода 2, прибор регистрирует сдвиг потенциала противоположной полярности, т. е. отрицательный потенциал действия. Поскольку общее колебание потенциала, регистрируемое двумя электродами, имеет положительный и отрицательный компоненты, его называют *двухфазным* потенциалом действия. Зная время между положительным и отрицательным пиками и расстояние между регистрирующими электродами, можно вычислить скорость проведения. Обычно две фазы потенциала действия не бывают разделены так четко, как на рис. 2.20. При скорости проведения, равной $100 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$, и длительности потенциала действия 1 мс, например, потенциал действия захватывает участок нервного волокна длиной 100 м ($100 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1} \times 1 \text{ мс}$), так что для полного разделения фаз двухфазного потенциала действия потребовалось бы выделить участок нерва длиной 20 см. Как правило, это невозможно, поэтому две фазы двухфазного потенциала действия обычно накладываются друг на друга.

С помощью внеклеточных электродов можно также осуществить *монофазное* отведение. Если нерв повредить или деполяризовать раствором с повышенной концентрацией K^+ , чтобы предотвратить проведение потенциала действия от электрода 1 до электрода 2 (рис. 2.20), то регистрируется только

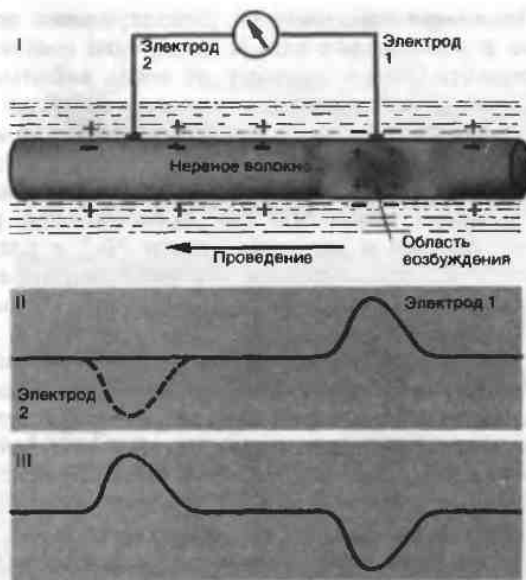


Рис. 2.20. Регистрация потенциала действия внеклеточными электродами. Проведение потенциала происходит справа налево (*вверху*) и область возбуждения доходит до электрода 1; регистрируемый потенциал показан сплошной красной линией (*посередине*). Когда потенциал действия достигает электрода 2, регистрируется изменение потенциала, показанное прерывистой красной линией. Каждое отклонение этой красной линии представляет собой монофазный потенциал действия. Два отклонения вместе составляют двухфазный потенциал действия, изображенный *внизу* как функция времени

колебание потенциала, показанное красной линией — монофазный потенциал действия. Чисто монофазные потенциалы, хотя и очень низкой амплитуды, можно также зарегистрировать с помощью одиночного микроэлектрода, который помещают около возбужденного нерва или нервной клетки; в этом случае индифферентный электрод должен быть удален от возбужденного участка и помещен в окружающую жидкость или в ткани животного. При таком «*монополярном отведении*» измеряется разность потенциалов между окружающим внеклеточным раствором и «землей», создаваемая местными токами в нервном волокне. Поэтому временной ход регистрируемых сдвигов потенциала соответствует динамике мембранного тока во время возбуждения (рис. 2.22). Для монополярного внеклеточного отведения необязательна изоляция возбужденной структуры, так что метод особенно полезен при изучении физиологии ЦНС.

Составной потенциал действия в смешанном нерве. Нерв нижней конечности, например, содержит волокна, широко различающиеся по функциям, диаметру и скорости проведения. Если электрод распо-

ложен так, что контактирует с целым нервом, то при стимуляции нерва на некотором расстоянии от места отведения электрод сначала регистрирует потенциалы действия наиболее быстро проводящих волокон, а после этого — группы потенциалов других, более медленно проводящих волокон. Следовательно, потенциал действия такого нерва состоит из ответов целого спектра групп волокон с разными скоростями проведения (рис. 2.21). Индивидуальные зубцы такого составного потенциала действия принадлежат определенным группам волокон, которые вместе с их функциями перечислены в табл. 2.1, а. Эта классификация, предложенная Эрлангером и Гассером [11], включает как двигательные, так и сенсорные волокна. Широко применяется также классификация Ллойда — Ханта [22] для сенсорных нервов, которая представлена в табл. 2.1, б.

Механизм проведения

Для составного потенциала действия характерно полное возбуждение каждой точки нервного волокна, так что амплитуда потенциала действия везде одна и та же. Протекающие по принципу «все или ничего» процессы возбуждения в отдельных участках мембраны сопряжены друг с другом посредством электротонического распространения раздражающих токов вдоль волокна. Ионы Na^+ , входящие в волокно в возбужденном участке мембраны, служат источником тока для возникновения электротонического деполяризационного потенциала в соседнем, еще не возбужденном участке. Когда эта деполяризация достигает порога, она вызывает в этом участ-

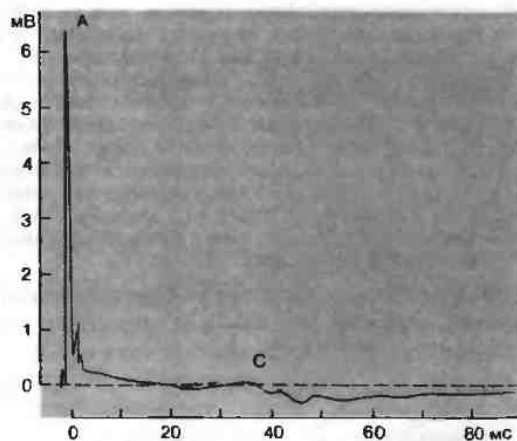


Рис. 2.21. Составной потенциал действия подкожного нерва млекопитающего, зарегистрированный с помощью внеклеточного электрода. Все волокна нерва одновременно подвергаются стимуляции на некотором расстоянии от участка отведения. До участка отведения в первую очередь доходят потенциалы действия наиболее быстро проводящих волокон группы А; потенциалы действия медленных волокон группы С появляются примерно через 38 мс. Вслед за колебанием потенциала, соответствующим волокнам группы С, возникает продолжительный гиперполяризующий следовой потенциал. Отдельные зубцы волны, соответствующей А-волокам, отражают активность волокон подгрупп α , β , γ и δ (по [29])

ке возбуждение. Таким образом, состояние возбуждения распространяется посредством электротонической связи от возбужденных участков мембраны к еще не возбужденным.

Таблица 2.1, а. Классификация нервных волокон по Эрлангеру — Гассеру

Тип волокна	Функции (выборочно)	Средний диаметр, мкм	Средняя скорость проведения, м·с ⁻¹
А α	Первичные афференты мышечных веретен, двигательные волокна скелетных мышц	15	100 (70–120)
А β	Кожные афференты прикосновения и давления	8	50 (30–70)
А γ	Двигательные волокна мышечных веретен	5	20 (15–30)
А δ	Кожные афференты температуры и боли	< 3	15 (12–30)
В	Симпатические преганглионарные волокна	3	7 (3–15)
С	Кожные афференты боли Симпатические постганглионарные волокна	1 (немиелинизированные)	1 (0,5–2)

Таблица 2.1, б. Классификация нервных волокон по Ллойду — Ханту

Группа	Функции (выборочно)	Средний диаметр, мкм	Средняя скорость проведения, м·с ⁻¹
I	Первичные афференты мышечных веретен и афференты от сухожильных органов	13	75 (70–120)
II	Кожные механорецепторы	9	55 (25–70)
III	Мышечные афференты глубокого давления	3	11 (10–25)
IV	Немиелинизированные афференты боли	1	1

Отметим принципиальное различие между проведением потенциала действия и передачей колебаний напряжения по телеграфным проводам. По проводам ток течет от одного полюса источника напряжения к другому. Амплитуда колебания напряжения падает с расстоянием. С позиций электрофизиологии такое проведение является чисто электротоническим процессом. Во время проведения потенциала действия полюсы источника напряжения в каждом участке мембраны находятся внутри и снаружи волокна и ток представляет собой чисто мембранный ток, который протекает перпендикулярно направлению распространения потенциала действия.

Мембранные токи во время распространяющегося потенциала действия. На рис. 2.22 представлен «моментальный снимок» потенциала и тока вдоль нервного волокна во время проведения потенциала действия справа налево. Длина участка волокна, занятого потенциалом действия, зависит от скорости проведения; при скорости $100 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ и длительности потенциала действия 1 мс длина оси абсцисс на рис. 2.22 будет соответствовать 10 см . Участок волокна между линиями *A* и *B* полностью возбужден; вход Na^+ , вызванный резким повышением g_{Na} , быстро разряжает емкость мембраны, и после пика повышенная g_{K} и возникающий в результате выход K^+ ведут к реполяризации. Между линиями *A* и *B* мембранный ток i_m обусловлен преимущественно входом положительных зарядов; избыток положительных зарядов уходит, как показано в верхней части рис. 2.22, по обе стороны через внутреннюю среду волокна. Этот избыточный ток характерен для распространяющегося потенциала действия. В случае нераспространяющегося потенциала действия в изолированном участке мембраны входящий ток в момент пика потенциала действия отсутствует, поскольку вход Na^+ равен выходу K^+ . В момент пика распространяющегося потенциала действия общий входящий поток ионов все еще составляет около 80% от максимального; этот ток необходим для процесса электротонического распространения вдоль волокна.

Область потенциала действия, критически важная для его распространения, находится слева от линии *A* на рис. 2.22. В этом участке мембраны ток i_m выходит из волокна и электротонически деполяризует мембрану. Источником тока для электротонической деполяризации служит возбужденный участок мембраны около линии *B*. Электротоническая деполяризация в начале потенциала действия достигает пороговой области около линии *A*; при этом g_{Na} возрастает, усиливается вход Na^+ в клетку и возникает возбуждение. Начальная фаза потенциала действия представляет собой электротонический процесс, и скорость проведения потенциала зависит, следовательно, от постоянных времени и длины, τ и λ , которые характеризуют распространение электротонических потенциалов.

В конце потенциала действия (справа от линии *B* на рис. 2.22) существует также выходящий ток i_m ,

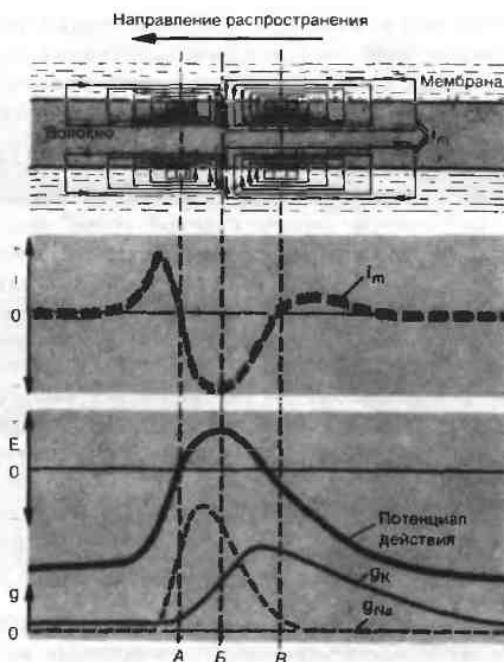


Рис. 2.22. Проведение потенциала действия. Черными линиями показан временной ход потенциала действия и проводимостей мембраны g_{Na} и g_{K} . Красной линией показан мембранный ток i_m . Силовые линии распространения тока в волокне и вокруг него схематически изображены вверху. Вертикальными прерывистыми линиями отмечены моменты, соответствующие максимальной скорости нарастания потенциала действия (*A*), пика (*B*) и максимальной скорости реполяризации (*B*) (по [27])

который стремится деполяризовать мембрану. В случае распространяющегося потенциала действия эта деполяризация предотвращается высоким значением g_{K} в этом участке мембраны. Однако если g_{K} относительно низка и добавляются эффекты других деполяризующих влияний, то электротонические мембранные токи в конце потенциала действия могут вызвать новос, так называемое ритмическое возбуждение (см. рис. 2.24).

Именно мембранный ток i_m создает возможность регистрации потенциалов действия с помощью внеклеточных электродов, поскольку такие электроды измеряют плотность тока во внеклеточном растворе. Внеклеточные микроэлектроды отводят от нервных клеток и волокон в ЦНС трехфазные «спайки», амплитуда которых пропорциональна мембранному току i_m на рис. 2.22. В свою очередь ток i_m во время распространяющегося потенциала действия пропорционален второй производной внутриклеточного потенциала от времени [16].

Факторы, определяющие скорость проведения. Скорость проведения по нервному волокну можно определить путем сложных расчетов, зная зависи-

мость ионных токов от потенциала и времени, а также условия, определяющие электротоническое распространение, — диаметр волокна, сопротивление и емкость мембраны. Результаты такого расчета близки к экспериментальным данным [16], что подтверждает справедливость ионной теории возбуждения и электротона. Здесь мы обсудим только качественные факторы, влияющие на скорость проведения.

Одним из таких факторов служит *амплитуда входящего Na^+ -тока*, поскольку чем больше ток после перезаряда мембраны при возбуждении, тем больше ток, который потечет через соседние, еще не возбужденные участки, и деполяризация этих участков произойдет быстрее. Входящий Na^+ -ток можно уменьшить путем снижения концентрации Na^+ в растворе и путем усиленной инактивации Na^+ -системы, которая развивается при снижении потенциала покоя или воздействии местных анестетиков (с. 40). При всех этих условиях скорость проведения потенциала действия *снижается* и в конечном счете проведение блокируется.

Электротоническое распространение мембранных токов также является очень важным для скорости проведения. Поскольку сопротивление и емкость элементарного участка мембраны практически одинаковы во всех возбудимых клетках, электротоническое распространение определяется главным образом **диаметром волокна**. Поверхность мембраны нервного волокна пропорциональна его диаметру, а площадь поперечного сечения волокна возрастает пропорционально квадрату диаметра. Поэтому при увеличении диаметра волокна продольное сопротивление его внутренней среды, определяемое площадью поперечного сечения, снижается относительно сопротивления мембраны. В результате электротонические токи распространяются на большее расстояние (увеличивается постоянная длины λ) и возрастает скорость проведения. Хотя с увеличением диаметра волокна емкость мембраны тоже возрастает пропорционально площади мембраны (что ведет к уменьшению скорости проведения), преобладает эффект снижения продольного сопротивления. В конечном итоге скорость проведения возрастает пропорционально корню квадрату диаметра волокна. Это соотношение отражено и в табл. 2.1.

Проведение в миелинизированных аксонах. Благодаря особенностям своей структуры миелинизированные нервные волокна проводят потенциалы действия чрезвычайно быстро. Только очень короткие участки этих волокон, перехваты Ранвье, покрыты обычной клеточной мембраной. Участки между перехватами имеют многослойную миелиновую оболочку, которая значительно увеличивает сопротивление мембраны. Поэтому при сдвиге мембранного потенциала ток, по существу, не проходит

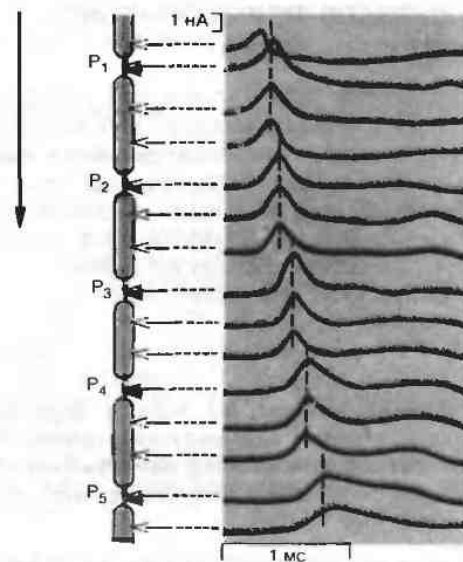


Рис. 2.23. Сальтаторное проведение. *Справа:* временной ход мембранного потенциала при регистрации в отмеченных стрелками точках вдоль миелинизированного аксона. $P_1, P_2, P_3 \dots$ — перехваты Ранвье. Распространение потенциала действия (см. *сверху вниз*) задерживается только в перехватах Ранвье (по [18])

через мембрану межперехватных участков, и потенциал действия от одного перехвата Ранвье к соседним перехватам распространяется через межперехватные участки электротонически и почти без decrementa. Время проведения через межперехватные участки практически равно нулю — возбуждение перескакивает от одного перехвата к следующему. Такое **сальтаторное проведение** без потери времени на межперехватных участках иллюстрирует рис. 2.23. Задержка проведения происходит только в перехватах, где электротонический потенциал должен достичь порога и вызвать возбуждение. Мембрана перехвата специализирована для генерации возбуждения: плотность Na^+ -каналов здесь примерно в 100 раз выше, чем в немиелинизированных нервных волокнах. Высокая скорость проведения в миелинизированных участках обеспечивает возможность существования у позвоночных большого количества параллельных быстропроводящих нервных путей. В таких нервах все волокна со скоростью проведения выше $3 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ являются миелинизированными; только очень медленные С-волокна (группа IV) немиелинизированы. Скорость проведения у беспозвоночных также может быть высокой — до $10 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$, но за счет развития немиелинизированных «гигантских аксонов» диаметром почти 1 мм.

2.6. Генерирование импульсных разрядов при длительной деполяризации

Проведение по нерву происходит только в виде потенциалов действия; следовательно, вся информация, передаваемая по нервным волокнам на большие расстояния, должна быть представлена в «закодированной» форме, а именно частотой разряда потенциалов действия. В рецепторных мембранах, получающих сенсорные стимулы, развиваются медленные длительные изменения потенциала (рецепторные потенциалы, см. с. 181); синаптические потенциалы нервных клеток тоже суммируются (с. 58), вызывая медленные изменения мембранного потенциала. Чтобы по нервам передавалась информация, которая содержится в этих медленных сдвигах потенциала, они должны быть закодированы, т.е. преобразованы в разряды нервных импульсов определенной частоты.

Генерирование ритмических импульсов. На рис. 2.24 показано, как нервная клетка отвечает на раздражение током силой 1 и 4 нА. Включение слабого тока (1 нА) вызывает медленную электротоническую деполяризацию, которая нарастает, пока не достигнет плато (прерывистая линия). Однако еще до выхода на этот конечный уровень деполяризация достигает порога и инициирует потенциал действия. При реполяризации мембранный потенциал переходит за уровень покоя, образуя фазу гиперполяризации, а затем возобновляется медленная деполяризация; примерно через 0,5 с потенциал вновь достигает порога и возникает еще один потенциал действия. Этот цикл может повторяться до тех пор, пока протекает деполяризующий ток; стойкая деполяризация преобразуется в ритмический разряд потенциалов действия с частотой примерно 2 Гц. При более сильном токе, примерно 4 нА, происходят в принципе такие же процессы, как и при 1 нА, но скорость нарастания и амплитуда стационарной деполяризации (прерывистая линия) увеличиваются, и, следовательно, повышается частота потенциалов действия, которая составляет сначала 7 Гц, затем снижается до 4 Гц. Такое медленное падение частоты во время постоянного стимула является типичным и называется «адаптацией» (см. с. 183). Конечный эффект в обоих случаях состоит в том, что амплитуда стимулирующего тока (или стойкой деполяризации) кодируется в виде соответствующей частоты потенциалов действия.

Механизм генерирования импульсных разрядов. Почти все возбудимые клетки генерируют разряды потенциалов действия в ответ на стойкую деполяризацию определенной величины. Частота их определяется скоростью нарастания деполяризации, начинающейся сразу после того, как будет достигнута

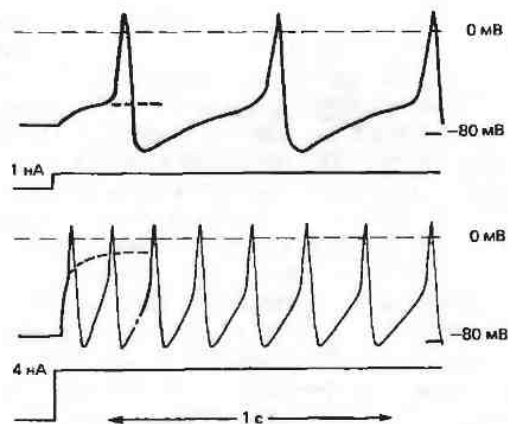


Рис. 2.24. Ритмический разряд импульсов, вызываемый длительным пропусканием стимулирующего тока. *Вверху:* пропускаемый через нейрон ток 1 нА вызывает электротонический деполяризующий потенциал, который достигает стационарного уровня около 20 мВ (прерывистая линия), если не превысит порога генерации потенциалов действия. Ритмическое воспроизведение потенциалов действия продолжается в течение всего периода пропускания стимулирующего тока. *Внизу:* стимулирующий ток более высокой амплитуды вызывает электротонический потенциал, который достигает уровня почти 0 мВ (прерывистая линия), если только не произойдет запуск высокочастотной серии потенциалов действия

максимальная реполяризация мембраны после потенциала действия. Быстрая реполяризация обеспечивается нарастанием K^+ -тока, который начинается с некоторой задержкой при деполяризации (см. рис. 2.7 и 2.12). Когда после реполяризации мембраны этот ток прекращается (тоже с задержкой), мембранный потенциал под влиянием пропускаемого тока (рис. 2.24) вновь смещается к уровню деполяризации (прерывистая линия), при котором происходит генерирование потенциала действия. Однако такой задержанный K^+ -ток (I_{K3}) помогает генерированию ритмических потенциалов действия только в ограниченном диапазоне деполяризаций, и частота возникающих потенциалов действия может изменяться лишь в небольших пределах. Те области мембраны клетки, которые должны эффективно осуществлять кодирование деполяризации в ритмические потенциалы действия, обычно содержат K^+ -каналы другого типа, проводящие быстроинактивирующиеся токи I_{KA} . На рис. 2.25 изображен временной ход обоих компонентов K^+ -тока. I_{K3} регистрируется с задержкой после фаз де- и реполяризации. I_{KA} отличается тем, что после его возникновения в результате деполяризации он вновь быстро инактивируется, подобно Na^+ -току. I_{KA} не может снова активироваться до тех пор, пока не произойдет кратковременная гиперполяризация ме-

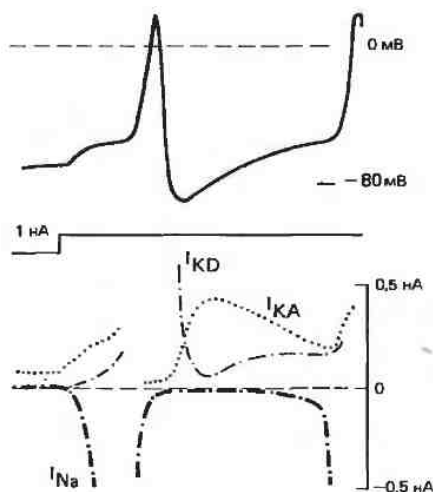


Рис. 2.25. Участие компонентов калиевого тока в генерировании ритмического импульсного разряда. *Вверху:* потенциал действия, запускаемый током 1 нА (так же, как на рис. 2.24). *Внизу:* компоненты тока, вызываемого деполаризацией, — входящий натриевый ток I_{Na} , задержанный неинактивирующийся выходящий калиевый ток I_{KD} и быстроинактивирующийся калиевый ток I_{KA} (по [10] с изменениями)

мбраны; он начинается во время быстрого спада I_{K3} после максимальной реполяризации; в это время I_{KA} предотвращает слишком быструю деполаризацию и таким образом снижает частоту импульсного разряда [10]. Этот механизм расширяет диапазон, в пределах которого частота потенциалов действия может изменяться в зависимости от уровня стационарной деполаризации.

Во время продолжающегося стимула нередко наблюдается снижение ритма высокочастотных разрядов потенциалов действия и их полное прекращение с возобновлением через некоторое время. В результате разряды приобретают форму отдельных всплесков. Такие всплески образуются при участии еще одного типа K^+ -каналов — так называемых Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов. Во время потенциала действия в клетку поступает Ca^{2+} (с. 37), несколько увеличивая внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_i$. Повышение $[Ca^{2+}]_i$ активирует K^+ -каналы определенного типа, вызывая устойчивое увеличение входа K^+ . Благодаря этому усиливается реполяризация, что приводит в конечном итоге к прекращению разряда импульсов. Затем $[Ca^{2+}]_i$ возвращается к норме с помощью различных транспортных процессов (с. 17) и разряд начинается снова.

Сочетание деятельности разных типов K^+ -каналов в данном случае служит примером того, как многообразие ионных каналов обеспечивает специфические функции определенных типов клеток и об-

ластей клеточных мембран. Наличие различных типов Ca^{2+} -каналов тоже создает возможности разнообразных форм возбуждения.

2.7. Литература

Учебники и руководства

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. D. Molecular biology of the cell. New York and London, Garland Publishing Inc., 1983.
2. Cooke I., Lipkin M. Cellular Neurophysiology, a source book. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1972 (collection of important original papers).
3. Hille B. Ionic channels of excitable membranes. Sunderland, Mass., Sinauer Assoc., 1984.
4. Hoppe W., Lohmann W., Markl H., Ziegler H. (eds.). Biophysik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1984.
5. Kandel E. R., Schwartz J. H. (eds.). Principles of neural science. New York, Amsterdam, Oxford, Elsevier, 1985.
6. Kuffler S. W., Nicholls J. G., Martin A. R. From neuron to brain, Second Edition Sunderland, Mass., Sinauer Associates, 1984.

Оригинальные статьи и обзоры

7. Adrian R. H. The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of frog muscle. J. Physiol. (Lond.), 133, 631 (1956).
8. Aldrich R. W. Voltage dependent gating of sodium channels: towards an integrating approach. Trends Neurosci., 9, 82–86 (1986).
9. Armstrong C. M. Sodium channels and gating currents. Physiol. Rev., 61, 644–683 (1981).
10. Connor J. A., Stevens C. F. Inward and delayed outward membrane currents in isolated neural somata under voltage clamp. J. Physiol. (Lond.), 213, 1–19 (1971).
11. Gasser H. S., Grundfest H. Axon diameters in relation to the spike dimension and the conduction velocity in mammalian A-fibers. Amer. J. Physiol., 127, 393 (1939).
12. Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J. Improved patch clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflügers Arch., 391, 85–100 (1981).
13. Heinemann U., Lux D. Ionic changes during experimentally induced epilepsies. In: Progress in Epilepsy, R. C. Rose, Ed., London, Pitman Medical, p. 87–102 (1983).
14. Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Biophys. J., 22, 283–294 (1978).
15. Hodgkin A. L., Huxley A. F. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. (Lond.), 116, 497 (1952).
16. Hodgkin A. L., Huxley A. F. Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. (Lond.), 117, 500 (1952).
17. Hodgkin A. L., Rushton W. A. H. The electrical constants of crustacean nerve fibre. Proc. roy. Soc. B, 133, 444 (1946).
18. Huxley A. F., Stämpfli R. Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. J. Physiol. (Lond.), 108, 315 (1949).
19. Kameyama M., Hofmann F., Trautwein W. On the mechanism of β -adrenergic regulation of the Ca channel in the guinea pig heart. Pflügers Arch., 405, 285–293 (1985).
20. Katz B. Electrical properties of the muscle fibre membrane. Proc. roy. Soc. B, 135, 506 (1948).
21. Läger P. Ionic channels with conformational substates. Biophys. J., 47, 581–590 (1985).
22. Lloyd D. P. C., Chang H. T. Afferent fibres in muscle nerves. J. Neurophysiol., 11, 199 (1948).
23. Meves H. Inactivation of the sodium permeability in squid

- giant nerve fibres. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **33**, 207–230 (1978).
24. *Neher E., Sakmann B., Steinbach J.H.* The extracellular patch clamp: A method of resolving currents through individual open channels in biological membranes. *Pflügers Arch.*, **375**, 219–228 (1978).
 25. *Neumcke B., Schwarz W., Stämpfli R.* Block of Na channels in the membrane of myelinated nerve by benzocaine. *Pflügers Arch.*, **390**, 230–236 (1981).
 26. *Neumcke B., Stämpfli R.* Heterogeneity of external surface charges near sodium channels in the nodal membrane of frog nerve. *Pflügers Arch.*, **401**, 125–131 (1984).
 27. *Noble D.* Applications of Hodgkin–Huxley equations to excitable tissues. *Physiol. Rev.*, **46**, 1 (1966).
 28. *Rang H.P., Ritchie J.M.* Electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated nerve fibres and its activation by various external cations. *J. Physiol. (Lond.)*, **196**, 183 (1968).
 29. *Ruch T.C., Patton H.D.* Physiology and Biophysics. Philadelphia, Saunders, 1966.
 30. *Schwarz W., Pallade P.T., Hille B.* Local anesthetics: Effect of pH on use-dependent block of sodium channels in frog muscle. *Biophys. J.*, **20**, 343–368 (1977).
 31. *Sigworth F.L., Neher E.* Single Na⁺ channel currents observed in cultured red muscle cells. *Nature (Lond.)*, **287**, 447–449 (1980).
 32. *Trautwein W., Pelzer D.* Voltage dependent gating of single calcium channels in cardiac cell membranes and its modulations by drugs. In: *Calcium physiology*, D. Marmé, Editor. Berlin, Heidelberg, New York, Toronto, Springer (in press), 1986.
 33. *Ulbricht W.* Kinetics of drug action and equilibrium results at the node of Ranvier. *Physiol. Rev.*, **61**, 785–828 (1981).
 34. *White M.W., Bezanilla B.* Activation of squid axon K⁺ channel. Ionic and gating current studies. *J. Gen. Physiol.*, **85**, 539–554 (1985).
 35. *Quandt F.N., Yeh J.Z., Narahashi T.* All or none block of single Na⁺ channels by tetrodotoxin. *Neurosci. Lett.*, **54**, 77–83 (1985).

Глава 3

МЕЖКЛЕТОЧНАЯ ПЕРЕДАЧА ВОЗБУЖДЕНИЯ

Й. Дудель

По нервной клетке информация распространяется в виде потенциалов действия. Передача ее к соседней клетке происходит через морфологически специализированные контакты – синапсы. В нервной и большинстве других тканей (но не в синцитиях) плазматические мембраны прилежащих друг к другу клеток не сливаются и их внутренние пространства напрямую между собой не сообщаются; следовательно, потенциал действия не преодолевает синапс автоматически. Для синаптической передачи необходимы специальные механизмы. В **химических синапсах** требуется особое вещество – медиатор, а в **электрических синапсах** – специфическое распределение токов. Синапсы первого типа особенно интересны, поскольку они обеспечивают очень сложные взаимодействия клеток, а кроме того связаны с рядом патологических процессов и изменяют свои свойства под влиянием некоторых лекарственных средств. Поэтому именно химические синапсы мы рассмотрим особенно внимательно.

3.1. Химическая синаптическая передача

На рис. 3.1 схематически показаны важнейшие компоненты химического синапса. Потенциал действия деполаризует «*пресинаптическое*» окончание нервной клетки; это вызывает локальное высвобождение из него «*медиатора*» (вещества-посредника) в *синаптическую щель* между пре- и постсинаптической клетками. Медиатор диффундирует к плазматической мембране постсинаптической клетки. Там он связывается со специфическими рецепторами; в результате в мембране открываются ионные каналы. Проходящие через них ионные токи изменяют *мембранный потенциал* постсинаптической клетки – например, деполаризуют ее до порогового уровня, при котором возникает потенциал действия.

Такое общее описание химической синаптической передачи необходимо дополнить деталями. Рассмотрим сначала наиболее изученный тип синапса – двигательную концевую пластинку.

Двигательная концевая пластинка мышцы

Места окончаний двигательных нервов на мышечных волокнах различимы под лупой; они назы-

ваются «*концевыми пластинками*». Морфологические детали этих аксонных терминалей и постсинаптической области представлены на рис. 3.13; мы обсудим их позднее. Во время стимуляции мотонейрона микроэлектрод, введенный в концевую пластинку мышечного волокна (рис. 3.2; расстояние 0 мм), регистрирует **потенциал концевой пластинки**¹⁾ – быстро нарастающую деполаризацию, за которой следует возвращение к потенциалу покоя с постоянной времени около 5 мс; эта константа примерно соответствует времени разряда мембранной емкости (см. рис. 2.16, с. 41). При удалении введенного в мышечное волокно микроэлектрода от концевой пластинки (рис. 3.2) регистрируемый потенциал снижается, а его длительность увеличивается.

Следовательно, он ведет себя как *электротонический потенциал*, вызываемый локальным импульсом тока (см. рис. 2.17).

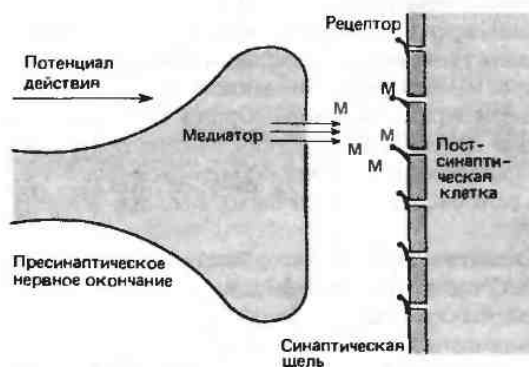


Рис. 3.1. Схема химической синаптической передачи. Потенциал действия нервного волокна деполаризует пресинаптическое окончание. В результате из него высвобождается медиатор (M), который диффундирует через синаптическую щель и может связываться с рецепторами мембраны постсинаптической клетки. Его связывание ведет к открытию в этой мембране каналов, и через них проходят специфические ионы, вызывая изменение ее потенциала

¹⁾ К моменту появления этого тома прошло полвека со времени открытия потенциала концевой пластинки Хансом Шефером и Хербертом Гёпфертом (Hans Schaefer, Herbert Göpfert), в настоящее время заслуженными профессорами в отставке, живущими соответственно в Хайдельберге и Фрайбурге; см. "Pflügers Arch.", 239, 597–619, 1938; 242, 364–381, 1939.

Ток концевой пластинки, входящий в мышечное волокно за то время, пока сохраняется этот потенциал, можно измерить с помощью метода фиксации потенциала (с. 31). Как показано на рис. 3.2, вход тока ограничивается областью концевой пластинки; отсюда он течет внутри волокна продольно и за пределами концевой пластинки выходит из него наружу. Для выяснения ионной природы этого тока нужно определить его потенциалзависимость, как, например, показано на рис. 3.3. С помощью метода фиксации потенциала мембранный потенциал устанавливается на уровнях от -120 до $+38$ мВ. Примерно при -10 мВ ток концевой пластинки меняет свое направление. Варьируя концентрации ионов, можно показать, что он обеспечивается относительно неспецифическим *повышением мембранной проводимости для Na^+ и K^+* , приводящим к установлению равновесного потенциала около -10 мВ (гл. 1, ур. 7, с. 14). Ток концевой пластинки существует гораздо меньшее время, чем ее потенциал (рис. 3.2); ток затухает в течение нескольких миллисекунд, причем тем быстрее, чем больше деполяризация (рис. 3.3).

Амплитуда потенциалов концевой пластинки на рис. 3.2 уменьшена до подпорогового уровня путем снижения внесклеточной концентрации Ca^{2+} (см. с. 62). В норме такой одиночный потенциал деполяризует мембрану не менее чем на 30 мВ, что существенно превышает пороговое значение; в результате генерируется потенциал действия, который распространяется вдоль мышечного волокна и вызывает сокращение миофибрилл (см. с. 73). Инициация потенциала действия означает, что произошла синаптическая *передача возбуждения от двигательного аксона к мышечному волокну*.

Синаптический медиатор ацетилхолин. Как показывает схема на рис. 3.1, передача возбуждения в химических синапсах происходит с помощью медиаторного вещества. В концевой пластинке им служит ацетилхолин — один из первых обнаруженных медиаторов (он был известен также как «вещество блуждающего нерва» из-за своего действия на сердце). Местное воздействие ацетилхолина на концевую пластинку вызывает деполяризацию, но чувствительность к нему ограничена только той областью мышечного волокна, где находятся нервные окончания [32].

Синаптическое торможение

Двигательная концевая пластинка — это прототип синапса, передающего возбуждение. В других возбуждающих синапсах ее потенциалу соответствует так называемый «возбуждающий постсинаптический потенциал» (ВПСП). Однако в организме существуют и синапсы, в которых передается тормо-

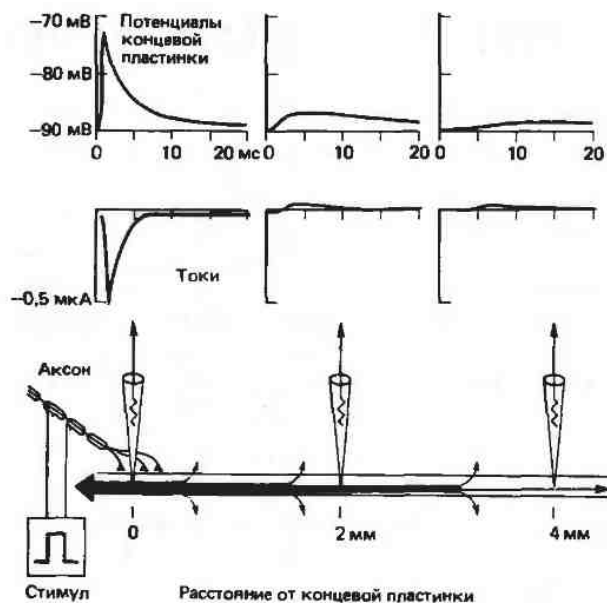


Рис. 3.2. Потенциалы и токи концевой пластинки на разных расстояниях от нее. Вблизи концевой пластинки при стимуляции нерва регистрируются быстрый рост потенциала и более кратковременный отрицательный (положительные ионы входят в волокно) ток. При удалении (на 2 и 4 мм) от концевой пластинки ее потенциалы постепенно снижаются и все больше запаздывают, а токи становятся положительными. Это показывает, что ток входит в мышечное волокно только в области концевой пластинки, а изменение ее потенциала распространяется электротонически на расстояние несколько миллиметров

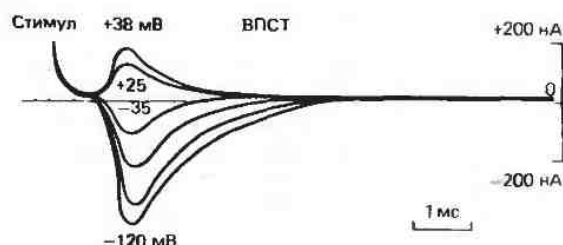


Рис. 3.3. Зависимость тока концевой пластинки, или «возбуждающего постсинаптического тока» (ВПСП), от мембранного потенциала. С помощью метода фиксации потенциала путем регулирования электрического тока, вводимого в волокно через микроэлектрод, мембранный потенциал поддерживался постоянным на различных уровнях. Сильный отрицательный ВПСП наблюдается при фиксации потенциала на уровне -120 мВ; он снижается при -90 , -65 и -35 мВ, а при $+25$ и $+38$ мВ становится все более положительным [3, 26]

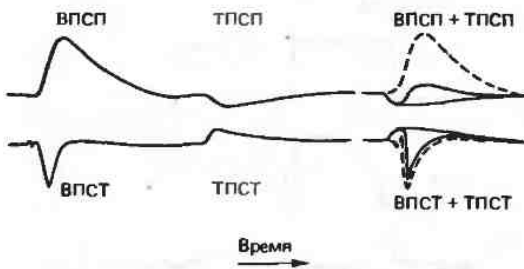


Рис. 3.4. Возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы (ВПСП и ТПСП соответственно) и токи (ВПСТ и ТПСТ). При взаимном наложении ВПСП и ТПСП происходит их суммация, однако результирующая деполяризация оказывается меньше, чем сумма этих потенциалов (J. Dudel в [4])

жение. Принцип их работы представлен на рис. 3.4. Слева показан ВПСП вместе с возбуждающим постсинаптическим током (ВПСТ) (ср. рис. 3.2). Активация тормозного нервного волокна, подходящего к той же самой постсинаптической клетке, приводит к появлению **тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП)**—обычно небольшой гиперполяризации с соответствующим выходящим током (ТПСТ). Если возбуждение и торможение примерно совпадают по времени, ВПСТ и ТПСТ суммируются; однако результирующее изменение мембранного потенциала гораздо меньше, чем сумма ВПСП и ТПСП. Торможение значительно снижает деполяризацию, соответствующую ВПСП, ослабляя или предотвращая передачу возбуждения в синапсе. Таким образом, *торможение*—это уменьшение или блокада возбуждения.

Равновесный потенциал для торможения. Ионные токи во время торможения можно зарегистрировать путем подведения тока, сдвигающего мембранный потенциал. Результат показан на рис. 3.5 для мотонейрона спинного мозга. При потенциале покоя -74 мВ ТПСП является гиперполяризационным. По мере развития гиперполяризации мембраны происходит реверсия ТПСП на уровне -82 мВ. На потенциал реверсии влияют градиенты концентрации K^+ и Cl^- , следовательно, ТПСТ обусловлен повышением мембранной проводимости для этих ионов.

Каким образом повышение проводимости мембраны подавляет возбуждение? Проще всего объяснить это для электротонических потенциалов. В опыте на рис. 3.6, А импульс тока, подводимый к клетке, вызывает электротонический потенциал (с. 41), амплитуда которого пропорциональна сопротивлению мембраны. При активации на той же клетке тормозного синапса ТПСП обычно гиперполяризует мембрану на несколько милливольт. Если ТПСП совпадает по времени с электротоническим

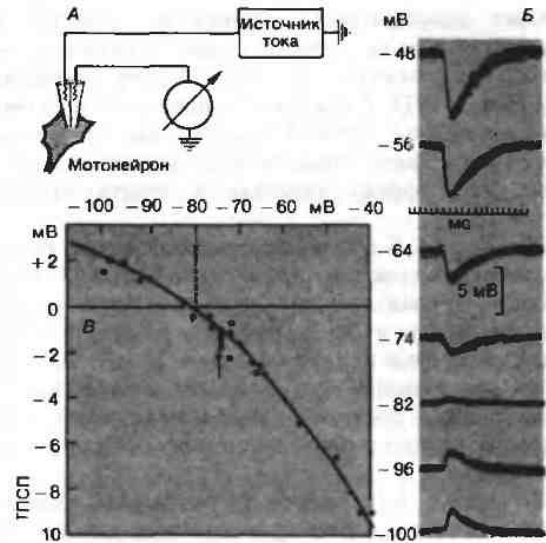


Рис. 3.5. Измерение равновесного потенциала для ТПСП. А. Один канал двухканального внутриклеточного микроэлектродов служит для изменения мембранного потенциала мотонейрона с помощью регулируемого источника тока. Б. ТПСП в мотонейроне полусухожильной мышцы, вызываемые стимуляцией постоянной интенсивности нерва четырехглавой мышцы. Амплитуда и полярность возникающих ТПСП зависят от исходного мембранного потенциала. В. График, объединяющий данные всей серии измерений, выборочно представленных на рис. Б. По оси абсцисс—мембранный потенциал, по оси ординат—максимальная амплитуда ТПСП. Гиперполяризующие ТПСП находятся ниже нулевой линии, деполяризующие—выше нее. Равновесный потенциал составляет около -80 мВ. Потенциал покоя клетки равен -74 мВ (стрелка на рис. В) [2]

потенциалом, последний значительно снижается вплоть до полного исчезновения, поскольку ТПСП уменьшает сопротивление мембраны. Рис. 3.6, Б иллюстрирует эффект торможения в более широком диапазоне значений мембранного потенциала, который представлен в зависимости от подаваемого тока. В контроле график пересекает ось абсцисс на уровне потенциала покоя -70 мВ; положительные токи деполяризуют мембрану, начиная от этого уровня. Высокочастотная активация тормозного синапса (в данном случае имитированная воздействием тормозного медиатора) смещает кривую «ток—потенциал» от уровня покоя в направлении гиперполяризации и увеличивает наклон графика, что соответствует снижению мембранного сопротивления (сдвиг потенциала на единицу изменения тока), важнейшему результату торможения. Пусть, например, в контроле ВПСП или потенциал действия вызовут импульс тока величиной $0,1$ мкА, который деполяризует мембрану до -25 мВ. В присутствии торможения тот же возбуждающий ток

вызовет деполяризацию только до -60 мВ, что недостаточно для генерирования потенциала действия, как показано на рис. 3.4 для одиночных ВПС и ТПС. Снижение мембранного сопротивления приводит к короткому замыканию возбуждающих токов и таким образом предотвращает возбуждение. Этот эффект дополняется гиперполяризацией.

На рис. 3.6, Б продемонстрирован также результат снижения внеклеточной концентрации Cl^- . Контрольная кривая при этом практически не изменилась, но график «ток–потенциал» во время торможения сместился вправо почти на 20 мВ. Согласно уравнению Нернста (с. 13), сдвиг в этом направлении должен составить 18 мВ, если торможение приводит только к повышению проводимости мембраны для Cl^- .

Во время торможения в различных синапсах возрастает мембранная проводимость для Cl^- (например, в мышцах ракообразных, рис. 3.6), K^+ (в частности, при ингибирующем влиянии блуждающего нерва на сердце; см. с. 463) или для обоих этих ионов (в мотонейронах, рис. 3.5). Равновесные потенциалы для них близки к потенциалу покоя; наблюдаемое повышение проводимости стабилизирует его и снижает возбуждающую деполяризацию.

Синаптические медиаторы

Один из медиаторов – ацетилхолин – уже упоминался. Известен и целый ряд других; наиболее важные функционально и лучше всего изученные приведены в верхней части рис. 3.7. ГАМК, т. е. γ -аминомасляная кислота – наиболее распространенный тормозной медиатор ЦНС. Более простая по структуре аминокислота – глицин – оказывает, в частности, тормозное действие на мотонейроны (рис. 3.5). Кислая аминокислота глутамат, – возможно, самый распространенный возбуждающий медиатор ЦНС. Адреналин, норадреналин и дофамин составляют семейство медиаторных веществ, передающих возбуждение или торможение как в центральной, так и в периферической нервной системе; их называют «катехоламины». Еще одно вещество с близкими свойствами – серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ) – объединяют с катехоламинами в группу «моноаминов». Все эти «классические» медиаторы – низкомолекулярные соединения, нередко образующиеся в качестве промежуточных продуктов метаболизма. Каждый из них связывается со специфическим рецептором постсинаптической мембраны, в результате чего повышается ее проводимость – либо для Na^+ (и K^+) в случае передачи возбуждения, либо для K^+ или Cl^- с развитием торможения. Единственное определяемое ими звено в этом процессе – взаимодействие с тем или иным рецептором; конечный итог – возбуждение или торможение – за-

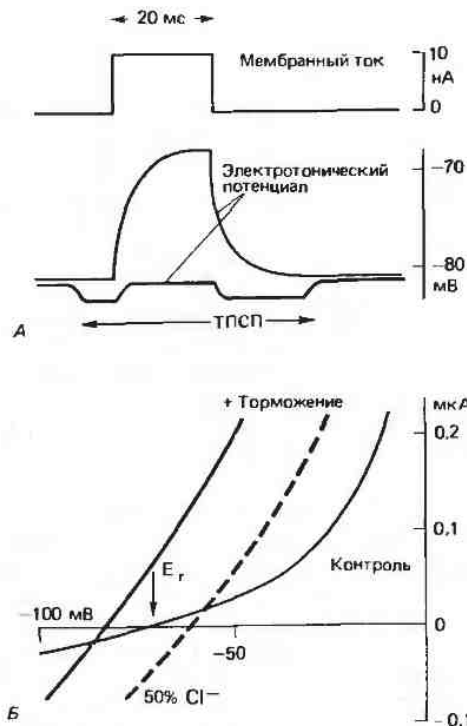
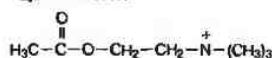


Рис. 3.6. Влияние торможения на мембранные токи. А. Импульс тока, вводимого в клетку, генерирует электротонический потенциал (черная линия внизу). Активация тормозного нерва серией стимулов длительностью 40 мс дает гиперполяризующий ТПСП такой же длительности. Амплитуда электротонического потенциала, генерируемого во время торможения, значительно снижается (красная линия). Б. Соотношение между мембранным током (ордината) и потенциалом (абсцисса) в покое (контроль); точка пересечения кривой с осью абсцисс соответствует потенциалу покоя E_r . Во время торможения (красные линии), вызванного раствором ГАМК, мембрана гиперполяризуется и наклон кривой ток–напряжение (сплошная линия) увеличивается; значит, сопротивление мембраны снижается. Если концентрацию ионов хлора в среде уменьшить наполовину, контрольный график не изменится, однако кривая торможения сместится в сторону деполяризации (прерывистая линия). Данные по мышце ракообразного с тормозными ГАМКергическими синапсами (J. Dudel в [4])

висит исключительно от свойств его ионного канала (см. рис. 3.18) и никак не связан с особенностями самого медиатора.

На рис. 3.7 ниже классических приведены несколько пептидных медиаторов. Механизмы их действия в центральной или вегетативной нервной системе еще как следует не выяснены. По-видимому, они часто служат синаптическими модуляторами, т. е. не изменяют непосредственно проводимость синаптических мембран, а влияют на интенсивность и продолжительность действия классических медиаторов и иногда, видимо, высвобождаются вместе

Ацетилхолин

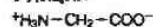


Аминокислоты

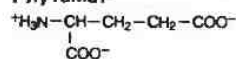
γ-Аминomásляная кислота (ГАМК)



Глицин

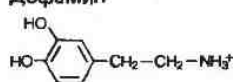


Глутамат

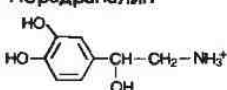


Моноамины

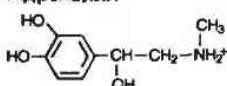
Дофамин



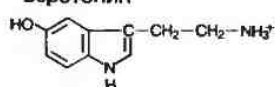
Норадреналин



Адреналин

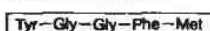


Серотонин

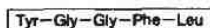


Пептиды

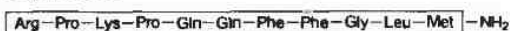
Мет-энкефалин



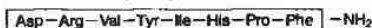
Лей-энкефалин



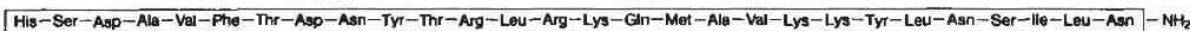
Вещество Р



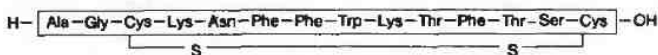
Ангиотензин II



Вазоактивный кишечный пептид



Соматостатин



ЛГРГ

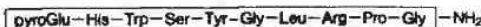


Рис. 3.7. Важнейшие синаптические медиаторы: *сверху* – «классические» (ацетилхолин, аминокислоты, моноамины), *снизу* – пептидные

с ними. На рис. 3.7 показаны лишь некоторые из большого числа пептидов, изучаемых сейчас с этой точки зрения. Энкефалины связываются с рецепторами морфина, и один из их эффектов – подавление болевых ощущений. К болевой чувствительности имеет отношение еще один медиатор – вещество Р, вызывающее, кроме того, сокращение гладких мышц. Ангиотензин II – гормон местного действия, сильно влияющий на кровеносные сосуды и работу ЦНС; у «вазоактивного кишечного пептида» аналогичные свойства. Соматостатин и ЛГРГ (рилизинг-гормон лютеотропного гормона, или люлиберин) участвуют в регуляции высвобождения гипоталамических гормонов (см. гл. 17), а также действуют в синапсах [36].

В течение длительного времени считалось, что из окончаний каждой нервной клетки всегда высвобождается только один медиатор (принцип Дейла). Однако в вегетативной нервной системе, по крайней мере у эмбрионов, одни и те же нейроны высвобождают как ацетилхолин, так и адреналин. В двигательной концевой пластинке вместе с ацетилхолином выделяется аденозинтрифосфат, который, вероятно, также служит медиатором. Часто из синаптического окончания высвобождаются одновременно классический медиатор, например норадреналин, и участвующий в нервной передаче пептид. Особенности такого совместного действия медиаторов (**сомедиаторов**) пока неясны, но его эффект, вероятно, чаще всего сводится к определенному типу модуляции.

Медленные синапсы вегетативной нервной системы. Синаптический потенциал в пептидергическом синапсе симпатического ганглия показан на рис. 3.8.

Здесь есть быстрые возбуждающие синапсы с медиатором ацетилхолином. Кроме того, в опытах с ритмической стимуляцией волокон спинальных нервов (например, 100 стимулов в течение 5 с) зарегистрированы возбуждающие постсинаптические потенциалы, сохраняющиеся в течение нескольких минут и не обусловленные ни одним из классических медиаторов, приведенных в верхней части рис. 3.7. В то же время высокоспецифичное действие одного из пептидов (ЛГРГ) вызывает практически идентичный постсинаптический потенциал. Разнообразные эксперименты показали, что в данном случае медиатором и в самом деле служит этот пептид или близкородственное ему вещество. О функциях медленных синаптических потенциалов в спинномозговых ганглиях ничего не известно; связанная с ними длительная деполяризация могла бы усиливать передачу возбуждения в быстрых синапсах, повышая их эффективность в течение относительно долгого периода времени. Другим примером модуляции (см. рис. 2.14) служит действие адреналина, продлевающего открытое состояние потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов.

Агонисты и антагонисты синаптической передачи. Каждый рецептор постсинаптической мембраны взаимодействует со своим специфическим медиатором, в результате чего повышается проводимость для соответствующего иона. Однако такая специфичность к медиатору не абсолютна — практически все рецепторы способны связываться и с другими веществами. Если это приводит примерно к такому же сдвигу проводимости, значит, действующее вещество полностью заменяет медиатор и является его **агонистом**. К агонистам ацетилхолина в концевой пластинке относятся, например, карбамилхолин или суберилдихолин [32]. Другие вещества, также связывающиеся с рецепторами медиаторов, но не столь эффективно изменяющие мембранную проводимость, называются их **частичными агонистами** [11]. Наконец, некоторые молекулы, связываясь с синаптическими рецепторами, не вызывают изменений проводимости, поскольку, занимая рецептор, они препятствуют действию медиаторов или их агонистов; речь в данном случае идет о синаптических **антагонистах**. Связывание их может быть обратимым: спустя определенный период времени антагонист отделится от рецептора. Такие вещества называют **конкурентными антагонистами**, так как они конкурируют с медиаторами и их агонистами за участки связывания. Хорошо известный конкурентный антагонист ацетилхолина в концевой пластинке — яд **кураре** (d-тубокурарин), которым индейцы Южной Америки отравляли свои стрелы. По мере повышения его концентрации он блокирует все больше рецепторов, и эффект ацетилхолина ослабляется из-за уменьшения доступных мест связыва-

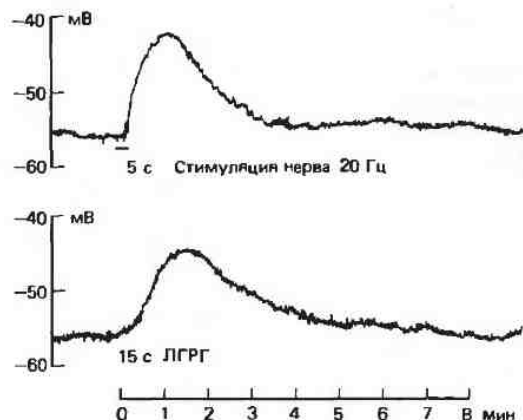


Рис. 3.8. Вверху: медленный возбуждающий постсинаптический потенциал (мВПСП) в клетке симпатического ганглия лягушки. Он вызван стимуляцией пресинаптического волокна с частотой 20 Гц в течение 5 с и сохранялся более 8 мин. Внизу: аналогичная деполяризация возникает при обработке пептидом в течение 15 с. Этот пептид — ЛГРГ, первоначально выделенный из гипоталамуса как регуляторный гормон. В клетке ганглия он, по-видимому, функционирует в качестве медиатора (по [6, 22] с изменениями)

ния [10]. Под действием кураре потенциал концевой пластинки снижается (рис. 3.9) и при достаточной дозе яда уже не может достичь порогового уровня, т.е. мышца парализуется. Кураре и аналогичные вещества часто используются в качестве **мышечных релаксантов** при наркозе. Разумеется, во время полного мышечного расслабления требуется искусственное дыхание. Другую форму такого расслабления обеспечивает агонист ацетилхолина с пролонгированным действием, вызывающий устойчивую деполяризацию концевой пластинки. Этот **деполяризующий мышечный релаксант** инактивирует Na^+ -каналы в мембране мышечного волокна (с. 32) и в результате предотвращает его возбуждение.

Хотя агонисты и антагонисты медиаторов часто применяются в физиологии для изучения механизмов синаптической передачи, детальный анализ их взаимодействия относится к области **фармакологии**. Многие важные лекарственные средства являются именно такого рода агонистами или антагонистами, и физиологические данные о медиаторных механизмах нередко кладутся в основу разработки новых медицинских препаратов. Агонисты и антагонисты используются также для определения свойств связывающих участков рецепторов: по относительной эффективности действия соответствующим образом модифицированных аналогов медиаторов можно судить о структурных особенностях этих участков. Оценивая эффективность различных агонистов и антагонистов, можно также определять разные типы рецепторов, например ацетилхолиновые и адреналиновые (см. гл. 16).

Ограничение длительности действия медиатора. После того как медиатор диффундировал через

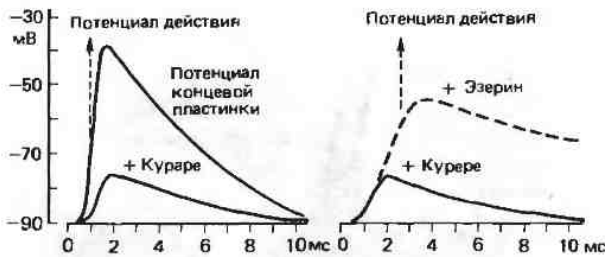


Рис. 3.9. Схема влияния кураре и эзерина на потенциал концевой пластинки. Когда ее деполяризующий потенциал достигает -60 мВ, возникает потенциал действия (прерывистая линия). В присутствии кураре амплитуда потенциала концевой пластинки снижается и уже не достигает порога генерирования потенциала действия; мышца парализована. Если на фоне действия кураре добавить ингибитор холинэстеразы эзерин, амплитуда и длительность потенциала концевой пластинки увеличиваются, так что он вновь достигает порогового уровня

синаптическую щель (см. рис. 3.1), дальнейшая его диффузия из этого узкого пространства идет довольно медленно и не способна заметно снизить установившуюся концентрацию. Однако действие большинства медиаторов ограничивается очень коротким промежутком времени, как правило соответствующим длительности синаптических токов (т.е. около 1 мс в концевой пластинке). Очевидно, что-то сокращает период их действия. Для этого существуют два основных механизма – *разрушение* и *удаление* медиатора. В концевой пластинке есть очень эффективная система разрушения ацетилхолина; на постсинаптической мембране обнаружен в высоких концентрациях фермент **ацетилхолинэстераза**, расщепляющий это соединение на ацетил и холин (см. также рис. 3.13). Значительная доля высвобожденного ацетилхолина разрушается уже в ходе диффузии через синаптическую щель, не успевая достигнуть рецепторов, и через несколько миллисекунд его практически не остается: синапс вновь готов к передаче возбуждения.

Значение названного фермента для синаптической передачи в концевой пластинке хорошо заметно при его блокаде **ингибиторами холинэстеразы**. Эффект одного из них, **эзерина**, показан на рис. 3.9: потенциал концевой пластинки нарастает дольше, чем в норме, достигая более высокого уровня, поскольку ацетилхолин взаимодействует с рецепторами необычно долго и в повышенной концентрации [6]. В случае, представленном на рис. 3.9, такое действие можно считать «лечебным», поскольку эзеринном обработана мышца, парализованная кураре. Происходящее повышение потенциала концевой пластинки позволяет достичь порога возбуждения и снять паралич. Аналогичным образом, ингибиторы холинэстеразы используются для устранения мышечного расслабления при наркозе, а также

при заболеваниях типа *миастении* (см. ниже). С другой стороны, известны отравления людей инсектицидами на основе этих ингибиторов. При этих отравлениях возникают судороги – результат пролонгированной активации ацетилхолинэргических синапсов, особенно в вегетативной нервной системе.

Во всех подробно изученных синапсах медиатор либо быстро разрушается, либо поглощается из синаптической щели через мембраны клеток. Мембранные **транспортные механизмы** особенно важны в случае адреналина, норадреналина, ГАМК и глутамата. В ацетилхолинэргических синапсах транспортируется не сам ацетилхолин, а продукт его расщепления холин. В некоторых случаях удаляемое вещество поступает в пресинаптическое окончание, что снижает потребность в ресинтезе медиатора. Подобно холинэстеразе, такие транспортные механизмы служат мишенями для действия многих важных лекарственных веществ, влияющих на синаптическую передачу.

Тяжелая миастения. Относительно хорошо изучено глобальное нарушение функции нервно-мышечных синапсов – *myasthenia gravis* [19]. При этом заболевании тонус и сокращения скелетных мышц ослабевают; например, больные не в состоянии держать открытыми глаза или же с трудом передвигаются. Причина заключается в снижении плотности субсинаптических рецепторов ацетилхолина. Сам медиатор высвобождается в нормальных количествах, однако связывается лишь с малым их числом; в результате потенциал концевой пластинки может не достигать порогового уровня, необходимого для возбуждения мышцы. Уменьшение количества функциональных ацетилхолиновых рецепторов обусловлено аутоиммунной реакцией: организм больного вырабатывает антитела, разрушающие или сокращающие время жизни собственных ацетилхолиновых рецепторов. При таком состоянии очень хорошо помогают ингибиторы холинэстеразы (амбеноний, неостигмин, пиридостигмин), позволяющие высвобождаемому в синапсах ацетилхолину действовать дольше, чем в норме (см. рис. 3.9 для эзерина), вызывая таким образом достаточную деполяризацию мембраны во время потенциала концевой пластинки.

3.2. Взаимодействия синапсов

Двигательная концевая пластинка представляет собой только один, «крайний» тип синапса. Как правило, на мышечном волокне она только одна; каждый импульс двигательного аксона вызывает в ней генерацию надпорогового потенциала и, следовательно, сокращение мышцы. Однако в большинстве синапсов, особенно в ЦНС, уровень одиночных синаптических потенциалов гораздо ниже

порогового, часто меньше 1 мВ. Чтобы компенсировать это, на постсинаптической клетке находится много возбуждающих синапсов, действие которых суммируется, а также тормозных синапсов, противодействующих возбуждению. Пресинаптические окончания обычно принадлежат многим нейронам: их аксоны конвергируют на постсинаптической клетке. Ниже будут кратко рассмотрены принципы взаимодействия на ней различных типов синапсов.

Синаптическая суммация. Рис. 3.10, А демонстрирует только два из тысяч возбуждающих синапсов на нервной клетке. В обоих синапсах ток (ВПСТ) в течение короткого времени входит в нее, вызывая местный сдвиг потенциала, ВПСП (см. рис. 3.2 и 3.4). Часть тока выходит из клетки на некотором расстоянии от синапсов, например в аксонном холмике, где аксон отходит от тела нейрона (рис. 3.10). Величина одиночного ВПСП электротонически снижается при удалении от синапса (рис. 3.2). Однако токи, генерируемые в двух одновременно активируемых синапсах, суммируясь, вместе дают более высокий ВПСП. Поскольку в этом случае происходит суммация результатов одновременной активации пространственно разделенных синапсов, говорят о **пространственной суммеции** возбуждения.

Такого рода суммация ВПСП происходит на нервной клетке повсеместно и подчиняется законам электротонического распространения потенциалов. Однако на рис. 3.10, А не случайно показана суммация ВПСП в том участке клетки, где берет начало эфферентный аксон. Дело в том, что в большинстве нейронов тело и дендриты либо неспособны генерировать потенциал действия, либо порог его очень велик (например, благодаря участию Ca^{2+} -каналов; см. рис. 2.14). Аксон, напротив, обладает высокой возбудимостью, так что потенциал действия возникает, как правило, в аксонном холмике. Таким образом, именно здесь решается, произойдет ли в результате суммиции местных синаптических потенциалов генерирование распространяющегося возбуждения.

Другая форма синаптической суммиции показана на рис. 3.10, Б. Здесь мы имеем дело с активностью синапсов, расположенных в непосредственной близости друг от друга, или даже одного синапса при возбуждении, повторяющемся через короткие интервалы времени порядка нескольких миллисекунд. В этом случае синаптические токи к началу каждого следующего возбуждения практически исчезают. Однако синаптические потенциалы сохраняются дольше, поскольку мембранная емкость, заряженная во время протекания синаптического тока, разряжается с постоянной времени электротона (см. с. 40, рис. 2.26 и 2.27). Если новый синаптический ток возникнет до завершения ее разрядки, вызываемая деполяризация суммируется с остаточной. Это

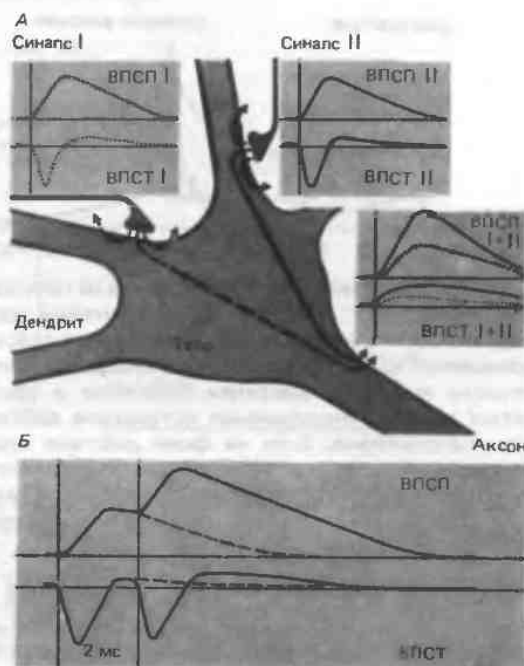


Рис. 3.10. Суммация синаптических потенциалов. А. Пространственная суммация. Одновременная активация окончаний в синапсах I и II на двух дендритах нервной клетки генерирует возбуждающие синаптические токи и потенциалы (ВПСП и ВПСТ). Токи электротонически распространяются и в месте их выхода через мембрану наружу (например, в аксонном холмике) складываются, давая суммарный ВПСП. Б. Временная суммация. В синапсе один ВПСП следует за другим с интервалом 2 мс. Перекрывающиеся части двух ВПСП суммируются

называют **временной суммацией**. В реальной нервной клетке с многочисленными синапсами и высокочастотной активацией пространственная и временная суммация, естественно, происходят одновременно, приводя к флуктуирующей деполяризации, от уровня которой зависит частота генерирования в аксоне потенциалов действия (см. рис. 2.24).

Суммирующиеся синаптические потенциалы могут превысить порог в аксонном холмике и генерировать потенциалы действия. Однако часто активации только одного «синаптического входа» (т.е. группы функционально идентичных синапсов) бывает для этого недостаточно. Если же посредством пространственной или временной суммиции к ней добавится активация другого синапса, амплитуда результирующего ВПСП может превысить пороговую. В таком случае говорят, что произошло **облегчение** одного синаптического входа другим. Во время пространственного или временного облегчения результирующий ВПСП превышает сумму индивидуальных синаптических реакций. Подобное облегчение, представляющее собой частный случай сум-

мации, следует отличать от истинного синаптического облегчения — пресинаптического механизма, рассматриваемого ниже (рис. 3.16).

Постсинаптическое торможение. Взаимодействие синапсов на индивидуальной клетке может вести и к торможению. На рис. 3.4 и 3.6 показано, что при этом происходит короткое замыкание возбуждающих постсинаптических потенциалов. Кроме того, тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП) часто гиперполяризуют мембрану, препятствуя ее деполяризации до порога потенциала действия. ТПСП и ВПСП нейрона тоже подвергаются временной и пространственной суммации между собой и с ВПСП, так что именно эта сложная сумма многих ВПСП и ТПСП в конечном итоге определяет частоту потенциалов действия в аксоне. Имеет значение и пространственное распределение возбуждающих и тормозных синапсов. Последние часто особенно многочисленны на теле клетки около места отхождения аксона, где они могут регулировать, сколько ВПСП, возникающих главным образом на дендритах, вызовут деполяризацию аксона.

Пресинаптическое торможение. Рассмотрев взаимодействие различных синапсов на клетке, обратимся теперь к форме торможения, при котором аксо-аксонный синапс влияет на высвобождение медиатора из нервного окончания, т. е. к **пресинаптическому торможению**. На рис. 3.11 оно показано для мотонейрона, который получает возбуждающие входы главным образом от мышечных веретен через волокна Ia (см. табл. 2.1, с. 45 и гл. 5). На их окончаниях образуют аксо-аксонные синапсы окончания интернейронов. Если последние возбуждаются на несколько миллисекунд раньше волокон Ia, происходит торможение ВПСП, вызываемых в мотонейроне активностью волокон Ia (рис. 3.11, А, Б). Стимулируя тормозный интернейрон в разные моменты времени до появления ВПСП в синапсах волокон Ia, можно видеть, что пресинаптическое торможение длится несколько сотен миллисекунд. Величину и временной ход тормозного эффекта легче оценивать по изменениям не ВПСП, а составного потенциала действия нерва, содержащего двигательные аксоны (рис. 3.11, Г). Пресинаптическое торможение, очевидно, служит мощным механизмом регуляции двигательных систем спинного мозга. Особое его преимущество — в возможности специфического воздействия на отдельные синаптические входы без изменений возбудимости всей клетки. В результате «нежелательная» информация устраняется еще до того, как достигает места интеграции — клеточного тела нейрона.

Тормозные синапсы на окончаниях волокон Ia имеют химическую природу; медиатором здесь

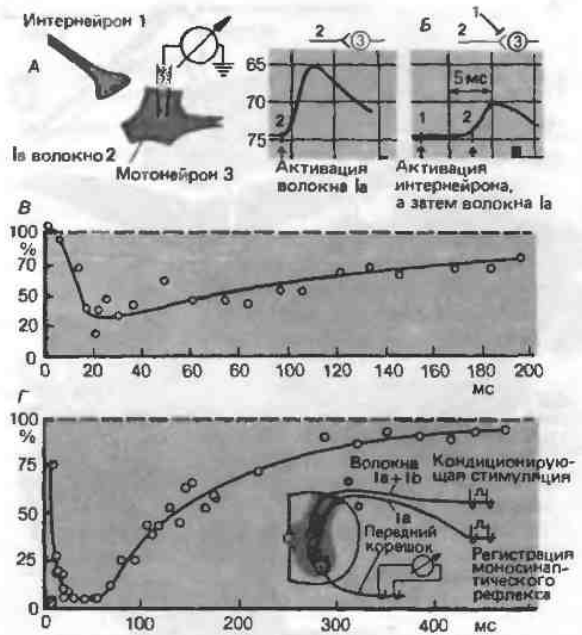


Рис. 3.11. Пресинаптическое торможение. А. Схема эксперимента для демонстрации пресинаптического торможения моносинаптических ВПСП в мотонейроне (см. также врезку на рис. Г). Б. ВПСП при стимуляции гомонимных волокон Ia без (слева) и после (справа) предварительной активации пресинаптических тормозных интернейронов. В. Временной ход пресинаптического торможения моносинаптических ВПСП мотонейрона подошвенной мышцы кошки, предшествовавшими (кондиционирующими) афферентными залпами в волокнах группы I нервов мышц-сгибателей коленного сустава. Г. Временной ход пресинаптического торможения моносинаптического рефлекса. На врезке показаны расположение электродов и рефлекторный путь пресинаптического торможения, включающий по крайней мере два интернейрона (эксперименты J. Eccles et al., по [2] и [35])

служит ГАМК. Они обеспечивают довольно значительную деполяризацию, называемую деполяризацией первичных афферентов (ДПА). ДПА инактивирует возбуждающие Na^+ -каналы окончаний волокон Ia (см. рис. 2.8, с. 32), препятствуя синаптической передаче потенциалов действия. Функциональное значение пресинаптического торможения в спинном мозгу хорошо заметно при блокаде ГАМКергических синапсов антагонистом ГАМК бикикуллином: в результате этого возникают мышечные судороги.

Пресинаптическое торможение в простой системе, включающей клетку с синаптическим входом только от одного возбуждающего нейрона и один тормозный нейрон, представлено на рис. 3.12. Верхняя запись (рис. 3.12, А) соответствует ВПСП, нижняя — ВПСП, зарегистрированному в ограниченной

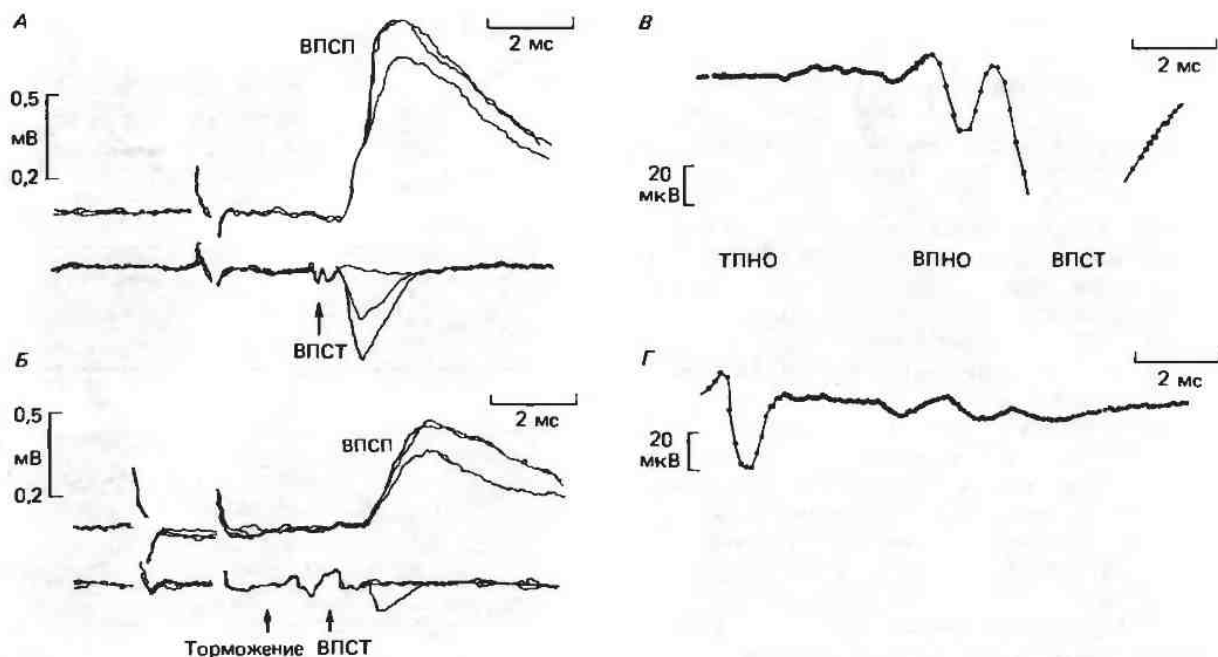


Рис. 3.12. Пресинаптическое торможение мышцы ракообразного, иннервируемой только одним возбуждающим и одним тормозным нервными волокнами. *А.* Три энотрикеточно регистрируемых ВПСП, наложенных друг на друга и синхронизированных по стимулу; под ними — местные постсинаптические токи (ВПСТ). ВПСТ состоят из квантов (см. ниже), число которых в данном случае — 0, 1 и 2. *Б.* Запись для того же синапса при стимуляции тормозного аксона на 2 мс раньше возбуждающего, так что амплитуды ВПСП и ВПСТ ниже. Черные стрелки — внеклеточная запись потенциала действия окончания возбуждающего нейрона (ВПНО); красная стрелка — внеклеточная запись потенциала действия окончания тормозного нейрона (ТПНО). *В.* Регистрация с высоким разрешением (обработанная запись) в другом препарате потенциала действия возбуждающего окончания (ВПНО) с последующим ВПСТ (обращенная вниз вершина графика срезана). *Г.* Если возбуждающий аксон стимулировать после тормозного, возникает ТПНО и амплитуда последующего ВПНО значительно снижается. При этом ВПСТ почти полностью блокируется пресинаптическим торможением (по [13, 15] с изменениями)

синаптической области; причины флуктуаций амплитуд будут объяснены ниже (с. 62). Если тормозный нейрон раздражают на 2 мс раньше возбуждающего (рис. 3.12, *Б*), и ВПСП, и ВПСТ уменьшаются. На рис. 3.12, *В, Г* показаны регистрируемые внеклеточно с большим усилением изменения потенциала нервных окончаний. Когда стимулируется только возбуждающее волокно (рис. 3.12, *В*), за трехфазным потенциалом его окончания (ВПНО) следует гораздо более высокоамплитудный ВПСТ. Если перед этим раздражать тормозный нейрон, в его окончании регистрируется ТПНО, после которого ВПНО значительно снижается и ВПСТ почти исчезает. Торможение вызывается высвобождением ГАМК (рис. 3.7), которая взаимодействует с рецепторами возбуждающего окончания, повышая его хлорную проводимость. Таким образом, это пресинаптическое торможение в аксо-аксонном синапсе обусловлено классическим механизмом постсинаптического торможения, проиллюстрированным на рис. 3.4–3.6.

Гетеросинаптическое облегчение. К важным функциям нервной системы относится **научение** (с. 158), клеточный механизм которого до сих пор во многом неясен. Оно, безусловно, связано с синаптическими процессами, причем считается, что пресинаптическое облегчение, вызываемое залпами потенциалов действия (разд. 3.3), способствует краткосрочному научению. Кроме того, среднесрочное научение, по всей видимости, обусловлено совместной активацией двух синаптических входов клетки, один из которых модулирует (например, облегчает) эффективность другого в течение довольно длительного времени. Кратко опишем два типа такого **гетеросинаптического облегчения**.

Первый из них — это **постсинаптическое облегчение** в нейронах симпатических ганглиев. Наряду с другими синаптическими потенциалами здесь присутствуют медленные ВПСП (мВПСП), опосредуемые ацетилхолином. Эти мВПСП сохраняются от 5 до 100 мс (пептидергические мВПСП в нейронах того же типа на рис. 3.8 поддерживаются даже более

длительное время, примерно несколько минут). Клетка ганглия получает также синаптический вход от дофаминергического нейрона. Высвобождаемый дофамин сам по себе не влияет на ионную проводимость постсинаптической мембраны, однако он увеличивает амплитуду мВПСП на несколько часов, усиливается таким образом постсинаптическую реакцию на ацетилхолин [23].

Другой тип гетеросинаптического облегчения обнаружен у моллюсков и насекомых. Здесь активация нервных волокон, высвобождающих серотонин, ведет к блокаде K^+ -каналов в мембране пресинаптических окончаний. Это задерживает ее реполяризацию после потенциалов действия (см. гл. 2). Поскольку окончание дольше остается деполяризованным, количество высвобождаемого им медиатора увеличивается. Следовательно, это еще один пример пресинаптического облегчения, при котором совместная активация двух синапсов повышает эффективность синаптической передачи [5].

3.3. Микрофизиология химической синаптической передачи

Итак, мы рассмотрели важнейшие макропроцессы в химических синапсах; каждый из них представляет собой результат огромного количества молекулярных взаимодействий. Многие детали химической синаптической передачи, как и свойства мембран, обсуждавшиеся в предыдущей главе, исследованы на молекулярном уровне, что существенно расширило наши представления о синаптических механизмах. В качестве первого примера обратимся к упоминавшемуся процессу – высвобождению медиаторных веществ.

Высвобождение медиатора

Микроморфология концевой пластинки. Существующие представления о структуре концевой пластинки отражены на рис. 3.13. Характерная особенность пресинаптического окончания мотонейрона – скопления в нем (кластеры) «синаптических» пузырьков. Напротив них постсинаптическая мембрана образует глубокие складки. Каждой из них соответствует активная зона пресинаптической мембраны – желобок на ее внутренней поверхности, вдоль обеих сторон которого располагаются в ряд синаптические пузырьки. Некоторые из них открыты наружу, в синаптическую щель. Очевидно, активные зоны и ассоциированные с ними пузырьки следует рассматривать как аппарат, специализированный для экзоцитоза (с. 17), т. е. для выброса содержимого этих пузырьков в синаптическую щель. Биохимическими методами показано, что они содержат высокие концентрации ацетилхолина, а также белки и нуклеотиды. Таким образом, в активных зонах

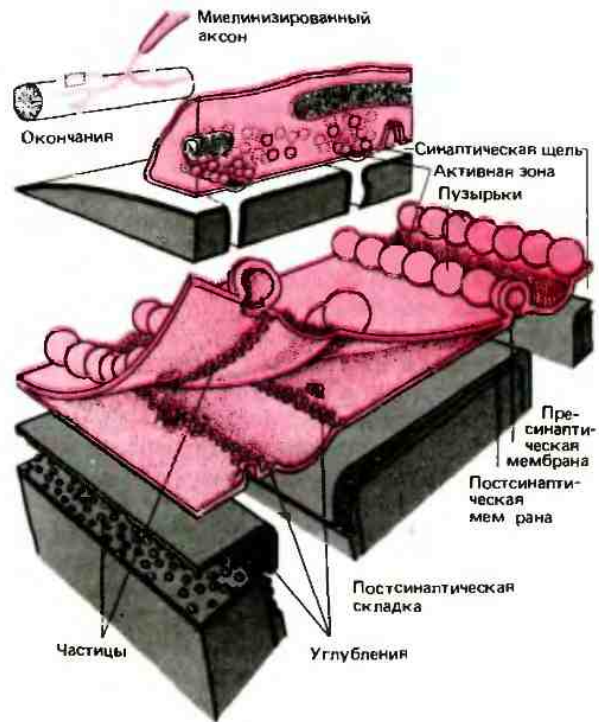


Рис. 3.13. Ультраструктура нервно-мышечного синапса. Вверху слева: нервное окончание на мышечном волокне; на схеме рядом – пресинаптическое окончание (красный цвет) вместе с лежащей под ним складчатой мышечной мембраной при большем увеличении. Внизу: еще большее увеличение: мембрана пресинаптического нейрона (красный цвет) с частично разъединенными внутренним и внешним слоями, а под ней (черный цвет) соответствующие слои субсинаптической мембраны мышцы. «Частицы» – это ацетилхолиновые рецепторы и молекулы холинэстеразы в мембране (по [6] с изменениями)

ацетилхолин высвобождается из окончания мотонейрона в виде накопленных пузырьками порций.

«Квантовая» природа потенциала концевой пластинки. Поскольку ацетилхолин высвобождается приблизительно одинаковыми порциями, соответствующими объему пузырька, постсинаптический ток (ВПСТ) должен состоять из мелких «субъединиц». Их можно наблюдать, регистрируя с помощью метода локальной фиксации потенциала «пэтч-кламп» (см. рис. 2.11); синаптические токи в микроучастке концевой пластинки длиной несколько микрометров. Во время стимуляции мотонейрона амплитуда ВПСТ явно представляет собой кратное количество этих субъединиц; на рис. 3.14 показаны последовательно 2, 1, 3, 0 ... его «квантов». В отсутствие стимуляции нейрона они могут появляться спонтанно. Количество квантов на один стимул варьирует стохастически, биномиально рас-

пределяясь около некоторого среднего значения. Практически нет сомнений, что каждый такой «квант» тока соответствует порции ацетилхолина из одного пузырька, достигающей путем диффузии постсинаптических рецепторов и вызывающей открытие ионных каналов. Пузырек содержит несколько десятков тысяч молекул ацетилхолина.

Длина пресинаптического окончания концевой пластинки составляет более 1 мм; из него в ответ на один потенциал действия двигательного аксона высвобождается несколько сот «квантов», неразличимых индивидуально в суммарной реакции. Однако между потенциалами концевой пластинки, достигающими примерно 40 мВ (рис. 3.2), можно зарегистрировать спонтанные сдвиги потенциала амплитудой менее 1 мВ, обусловленные спонтанным высвобождением «квантов» медиатора из открывающихся наружу синаптических пузырьков.

Медиаторы запасаются в пузырьках и высвобождаются из них не только в нервно-мышечном, но и во всех других известных химических синапсах. Например, «квантовые» токи на рис. 3.12 вызваны таким высвобождением глутамата. Пузырьки могут содержать различные медиаторы, перечисленные на рис. 3.7, но обычно только по одному в каждом синапсе. Впрочем, иногда наряду с классическим медиатором (например, ГАМК) в пузырьках находится и пептид с модулирующим действием (с. 54).

Высвобождение квантов медиатора. Потенциал действия пресинаптического окончания ведет к почти синхронному (с небольшой синаптической задержкой) высвобождению квантов медиатора, которое приводит к генерированию потенциала (например, ВПСР) в постсинаптической мембране. Временные соотношения этих процессов показаны на рис. 3.15 для гигантского синапса кальмара, где можно зарегистрировать как пре-, так и постсинаптические изменения потенциала и токи. Кроме потенциала действия, постсинаптических токов и потенциалов на рисунке представлено поступление Ca^{2+} в пресинаптическое окончание, сопровождающее Na^+ - и K^+ -токи во время деполяризации (см. с. 38). Этот входящий Ca^{2+} -ток играет ключевую роль в квантовом высвобождении. Уже давно было известно, что химическая синаптическая передача нарушается при значительном снижении внеклеточной концентрации Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_0$. Этот эффект примерно пропорционален четвертой степени $[\text{Ca}^{2+}]_0$ [12], следовательно, для высвобождения одного кванта медиатора требуется реакция четырех ионов Са с активатором на внутренней стороне пресинаптической мембраны. Однако действие активатора зависит, по-видимому, еще и от потенциала, т.е. даже при достаточно высокой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, синхронное высвобождение медиатора требует деполяризации мембраны [31]. Можно предполагать, что она влияет на активи-

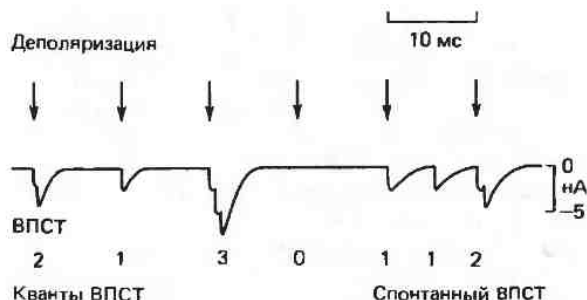


Рис. 3.14. Высвобождение квантов медиатора проявляется в квантовом характере ВПСТ. Каждая стрелка указывает момент кратковременной деполяризации нервного окончания. Возникающие ВПСТ состоят из 2, 1, 3, ... и т.д. квантов, что отмечено цифрами под кривой. Между ВПСТ, «вызванными» деполяризацией, замечен спонтанный ВПСТ такой же квантовой амплитуды

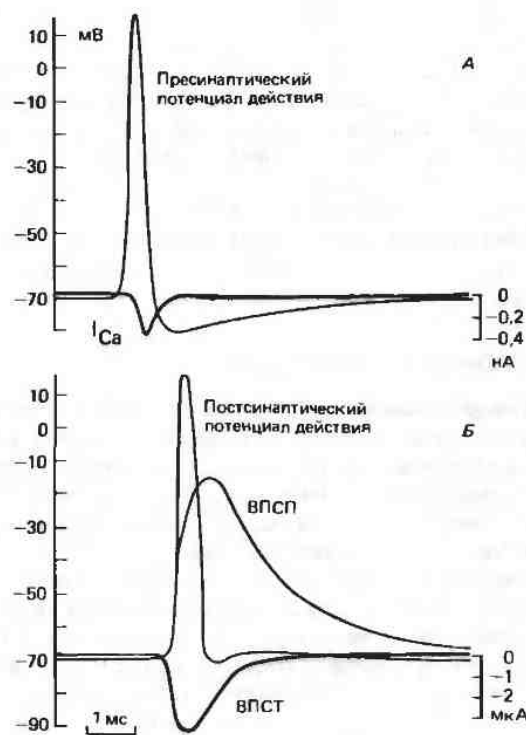


Рис. 3.15. Синаптическая передача в гигантском синапсе кальмара. А. Пресинаптическая запись: временной ход потенциала действия и ассоциированное поступление Ca^{2+} в нервное окончание (I_{Ca}). Б. Постсинаптическая запись: ток (ВПСТ), потенциал (ВПСП) и запускаемый им потенциал действия (по [24] с изменениями)

ватор примерно таким же образом, как и на молекулу ионного канала (рис. 2.12–2.15). Следовательно, пресинаптические активные зоны с их участками связывания пузырьков и мембранными белками («частичками») (рис. 3.13) должны представлять собой аппарат для быстрого регулирования экзоцитоза посредством деполяризации мембраны и повышения $[Ca^{2+}]_i$. Рост $[Ca^{2+}]_i$, возможно, влияет на сократительные элементы цитоскелета (см. с. 20, рис. 1.13) или инициирует фосфорилирование функциональных белков (рис. 1.16).

Синаптическое облегчение. В свете представлений о квантовом высвобождении рассмотрим теперь синаптический механизм, сравнимый по своему значению с *суммацией и торможением*, — синаптическое **облегчение**. Этот процесс иллюстрирует рис. 3.16, А. Когда окончание нейрона начинают раздражать с частотой 20 Гц, ВПСП, генерируемый в ответ на первый стимул, едва различим, но по мере продолжения стимуляции его амплитуда постепенно нарастает. Таким образом, ритмическая активация повышает эффективность синаптической передачи. Если частоту стимулов увеличить вдвое (рис. 3.16, А, нижняя запись), эффект облегчения усиливается. Более того, благодаря значительному сближению ВПСП между собой происходит и их суммация (рис. 3.10) с повышением фонового уровня деполяризации, от которого начинается каждый ВПСП.

Регистрация синаптических токов показывает, что при облегчении амплитуда ВПСТ возрастает. Как иллюстрирует рис. 3.16, Б, во время торможения увеличивается среднее число квантов, высвобождаемых в ответ на каждый стимул. Наибольшее облегчение наблюдается, когда очередной стимул поступает через несколько миллисекунд после предыдущего; оно затухает с постоянной времени порядка 50 мс.

Такое *облегчение — пресинаптический процесс*, поскольку при нем увеличивается вероятность высвобождения квантов медиатора. Большинство авторов полагают, что это обусловлено «остаточным кальцием». Во время деполяризации окончания в него входят ионы кальция и $[Ca^{2+}]_i$ возрастает (рис. 3.15). Затем $[Ca^{2+}]_i$ возвращается к уровню покоя за счет процессов транспорта и обмена. Однако пока $[Ca^{2+}]_i$ превышает этот уровень, при каждой следующей деполяризации повышение $[Ca^{2+}]_i$ начинается от более высокого значения, чем предыдущее, и в результате $[Ca^{2+}]_i$ постоянно нарастает. Так как высвобождение медиатора пропорционально, скажем, четвертой степени $[Ca^{2+}]_i$, даже относительно небольшой прирост этой концентрации обеспечивает существенное облегчение [20, 30].

Разным синапсам свойственна неодинаковая его степень. Ярко выраженное облегчение, как, например, на рис. 3.16, особенно характерно для цент-

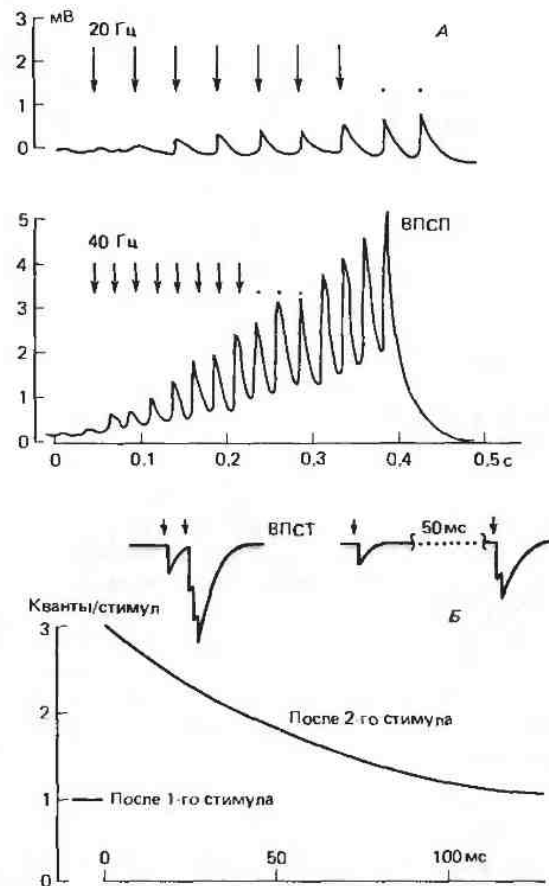


Рис. 3.16. Синаптическое облегчение. А. Активация пресинаптического нервного волокна с частотой 20 или 40 Гц вызывает постепенное повышение ВПСП и частичную временную суммацию при 40 Гц. Облегчение во время серии стимулов называется также «тетанической потенциацией». Б. При подаче двух стимулов с разными интервалами между ними (ось абсцисс) происходит облегчение второго ВПСТ. Если первый ВПСТ состоит в среднем из одного кванта, второй после короткого интервала — из трех (см. также *вверху слева*), а после более длительного — из двух (например, через 50 мс — *вверху справа*)

ральных синапсов; здесь одиночный пресинаптический потенциал действия едва ли вызовет высвобождение даже одного кванта, тогда как несколько импульсов, быстро следующих друг за другом, гораздо более эффективны. Облегчение составляет своего рода «память» нервного окончания: в течение нескольких сотен миллисекунд в нем сохраняется след от предыдущего события. Известны и синапсы, в которых облегчение сохраняется минутами. Вполне вероятно, что синаптическое облегчение — первый этап формирования краткосрочной памяти, на основе которой может затем развиваться долгосрочная (см. гл. 6).

Облегчение, вызываемое относительно длинными сериями потенциалов действия, называют также синаптической **потенциацией**. Нарастание ВПСП, иллюстрируемое рис. 3.16, А, относится к **тетанической потенциации**. Сильное облегчение, сохраняющееся после стимуляции, а если она очень продолжительная, не исчезающее в течение нескольких часов, представляет собой **посттетаническую потенциацию**. Вероятно, во время таких длинных серий стимулов в пресинаптическом окончании одновременно с $[Ca^{2+}]_i$ повышаются концентрации и других ионов, в частности Na^+ . Еще один возможный эффект активации окончания, требующий участия внутриклеточного посредника, — подготовка пузырьков к высвобождению медиатора, т. е. их **мобилизация** [27].

Длительное высокочастотное возбуждение пресинаптических окончаний может в конечном итоге привести к состоянию, противоположному облегчению, — **депрессии**, когда количество квантов медиатора, высвобождаемых в ответ на потенциал действия, снижается. Истинные механизмы этого неясны. Одна из возможных причин — истощение запаса синаптических пузырьков с медиатором. Кроме того, следует иметь в виду, что нервные окончания, перед тем как образовать синапсы, обычно разветвляются, а точки ветвления — слабое звено в распространении потенциала действия. То же самое количество тока, которое при возбуждении входит в волокно перед точкой ветвления, должно за ней деполаризовать уже два волокна. Поэтому во время *высокочастотного разряда* проведение возбуждения в аксонные ветви часто блокируется. Это также проявляется как депрессия синаптической передачи. Возможно, депрессия, вызываемая ритмической активацией синаптического пути, в виде «привыкания» (термин, заимствованный из физиологии поведения) составляет основу процессов научения и памяти.

Взаимодействие медиаторов с постсинаптическими рецепторами

В начале этой главы (рис. 3.1) говорилось, что медиатор или его агонист (А), взаимодействуя с рецептором R постсинаптической мембраны, вызывает специфическое изменение ее проводимости. Эту реакцию проще всего описать уравнением



где n — число молекул агониста, связывающихся с одним рецептором, а переход от состояния RA_n к $(RA_n)^*$ отражает сдвиг проводимости, т. е. *открытие постсинаптического ионного канала*. Для многих типов рецепторов $n > 1$; например, в концевой пластинке n около 2 [32], а в глутаматных синапсах — 4 или более (рис. 3.16, А). Когда $n > 1$, связывание агониста с рецептором происходит **кооперативно**; это значит, что кривая зависимости синапти-

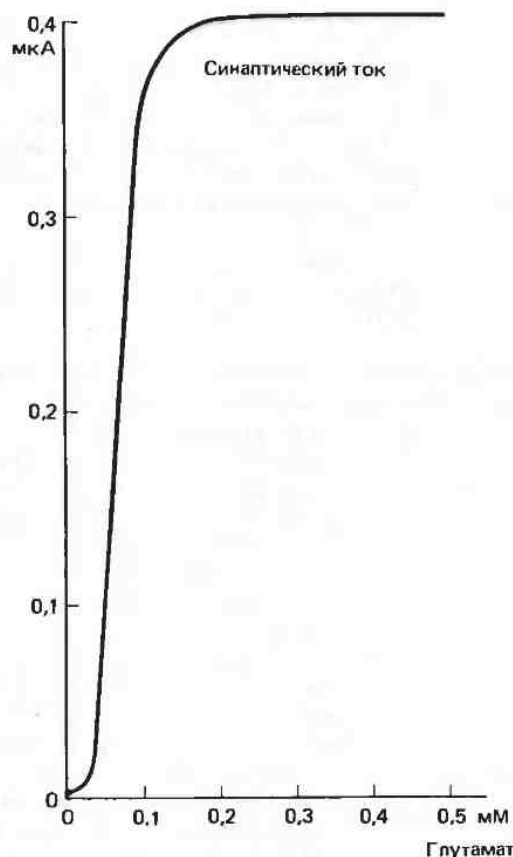


Рис. 3.17. Резкое нарастание постсинаптического тока при повышении концентрации медиатора (в данном случае глутамата), действующего на постсинаптические рецепторы (по [14] с изменениями)

ческого тока I_s от концентрации агониста (рис. 3.17) очень круто идет вверх. После достижения «пороговой концентрации», например глутамата, величина синаптического тока очень быстро нарастает и выходит на плато при концентрации примерно втрое выше пороговой. Такое радикальное изменение тока в узком диапазоне концентраций необходимо, поскольку медиаторы и некоторые их агонисты образуются в процессе не связанного с передачей возбуждения клеточного метаболизма, и их низкие концентрации вполне могут присутствовать в межклеточной жидкости. Очень резкий переход от слабого тока к сильному исключает какие-либо синаптические эффекты таких «фоновых» концентраций; во время высвобождения квантов медиатора в синаптическую щель его концентрация быстро достигает уровня насыщения (рис. 3.17).

Многие реакции между медиаторами и рецепторами сопровождаются, кроме того, **десенситизацией**, соответствующей инактивации Na^+ -каналов (см. с. 32). Во время непрерывного воздействия медиатора, особенно его высоких концентраций, чувствительность постсинаптической клетки постепенно снижается. Для описания десенситиза-

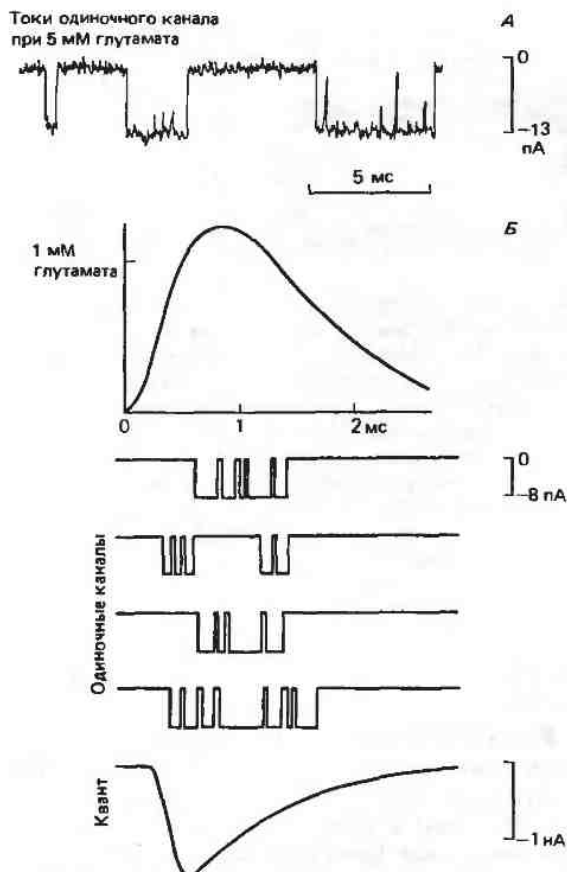


Рис. 3.18. Токи одиночных каналов рецепторов, активируемых медиатором. А. Регистрация методом «пэтч-клемп», в микропипетке — раствор глутамата (5 мМ) (с изменениями из [16]). Б. Схема передачи возбуждения в глутаматергическом синапсе. Вверху: временной ход изменений концентрации глутамата после высвобождения его «кванта» из пресинаптического окончания (гипотетическая кривая). Под графиком: примеры токов одиночных каналов, зарегистрированных после такого импульсного высвобождения медиатора. Внизу: сумма токов одиночных каналов — ВПСТ (один квант)

ции в уравнение (1) следует включить неактивное состояние рецептора, полностью аналогичное «закрытому-инактивированному» состоянию на рис. 2.13 (с. 38). Поскольку в большинстве синапсов высокая концентрация медиатора сохраняется очень недолго (рис. 3.18, Б), десенситизация обычно не сказывается на передаче возбуждения, но ее следует учитывать при длительном терапевтическом применении медиаторов или их агонистов [21, 32].

Синаптические ионные каналы. До сих пор мы рассматривали только специфические сдвиги проводимости постсинаптической мембраны, происходящие при взаимодействии ее рецепторов с медиатором. Как говорилось в гл. 1 и 2, ионная проводимость плазматических мембран обеспечивается ка-

нальными белками: через водную фазу молекул этих белков могут проходить определенные ионы. В качестве примера была приведена схема белка Na^+ -канала (см. рис. 2.15). Воротная функция этого канала определяется его потенциалзависимостью; открывание каналов в химических синапсах происходит в результате связывания медиатора или его агониста с комплексом рецептор — канал. Такого рода макробелок составляет основу рецепторов различных типов, а для ацетилхолинового рецептора установлена его полная аминокислотная последовательность. Молекулярная масса этого белка 258 000; он состоит из пяти очень сходных субъединиц примерно одинакового размера, группирующихся вокруг центрального канала [29, 33]. Эти данные позволяют обсуждать структуру «стенки» канала и участка (участков) связывания агонистов [34]. Токи одиночных каналов, составляющие суммарный синаптический ток, можно выявить методом «пэтч-клемп» (рис. 3.18) с помощью регистрирующего микроэлектрода, заполненного раствором агониста. Эти токи аналогичны показанным для Ca^{2+} на рис. 2.14 (с. 38): открывания канала происходят сериями с большими паузами между такими «разрядами». Наблюдаемый ответ отражает разные этапы реакции в уравнении (1): кратковременные индивидуальные открывания соответствуют стадии $\text{RA}_n \rightleftharpoons (\text{RA}_n)^*$, а «разряды» — реакции $\text{R} + \text{nA} \rightleftharpoons \text{RA}_n$ [11]. Обычно сила тока одиночного синаптического канала выше, чем у потенциалуправляемых каналов. В случае канала, регулируемого глутаматом, она равна -8 пА при потенциале покоя и возрастает пропорционально разнице между мембранным и равновесным (около 0 мВ) потенциалами.

Работа некоторых из подробно исследованных синаптических каналов, особенно ацетилхолиновых и глутаматных (рис. 3.18), сложнее [11, 16]. У них не просто одно открытое состояние с определенной проводимостью, а два — четыре, каждое с разной проводимостью. Более того, сочетания периодов открытого и закрытого состояния этих каналов не вполне подчиняются уравнению (1). Чтобы описать их работу, в формулу нужно ввести несколько дополнительных состояний и этапов реакции. Возможно, такая сложность обусловлена связыванием нескольких молекул медиатора или его агониста с субъединицами рецепторноканальной молекулы.

Схема на рис. 3.18, Б обобщает современные представления о *временном ходе синаптической передачи на уровне одиночного канала*. Один квант медиатора (десятки тысяч его молекул) создает на несколько миллисекунд около рецепторов его высокую концентрацию, которая затем быстро падает. Начальный подъем концентрации медиатора повышает вероятность открывания канала, причем его открытые состояния перемежаются кратковременными закрываниями. После такой вспышки открываний он окончательно закрывается, потому что концентрация медиатора становится слишком низ-

кой. Серии открываний суммируются, так что квант тока складывается из нескольких сотен токов одиночных каналов. Поскольку квант медиатора почти всегда вызывает только одну вспышку открываний, постоянная времени спада синаптического тока тоже примерно соответствует средней продолжительности такой вспышки.

Этим описанием молекулярных медиаторных механизмов мы завершим обсуждение химической синаптической передачи и теперь кратко рассмотрим электрические синаптические связи между клетками. Они не имеют такого непосредственного отношения к различным фармакологическим (и, следовательно, терапевтическим) воздействиям на работу нервной системы и других органов, однако распространены, возможно, не менее широко, чем химические.

3.4. Электрическая синаптическая передача

После того как концепция химической синаптической передачи стала общепринятой, примерно между 1930 и 1950 гг., к большому удивлению специалистов выяснилось, что межклеточная передача возбуждения может осуществляться и электрическим способом [17]. Его принцип показан на рис. 3.19, А. Две соседние клетки прилегают друг к другу так тесно, что сопротивление двух их мембран протекающему через них электрическому току сравнимо с сопротивлением остальной, внесинаптической области мембраны. При возбуждении клетки 1 натриевый ток (I_{Na}) входит в нее через открытые Na-каналы и выходит через пока невозбужденные участки мембраны; при этом часть тока входит через участок мембранного контакта в клетку 2, вызывая ее деполяризацию. Разумеется, здесь уровень деполяризации гораздо ниже — скажем, в 10 раз, чем в клетке 1 (рис. 3.19), однако он может оказаться выше порога генерирования потенциала действия в клетке 2. Часто такая деполяризация подпороговая, и тогда клетка 2 возбуждается только в результате суммации синаптических потенциалов, возникающих в результате химической или электрической передачи от других клеток [8].

Итак, перечислим основные характеристики, которые отличают химическую синаптическую передачу от электрической.

1. В *химическом* синапсе постсинаптический ток генерируется за счет открывания каналов в *постсинаптической* мембране и обусловлен ионными градиентами *постсинаптической* клетки.

2. В *электрическом* синапсе источник *постсинаптического* тока — мембрана *пресинаптической* клетки. Здесь нет химического медиатора, и все факторы, влияющие на его высвобождение и действие (например, снижение внесклеточной концен-

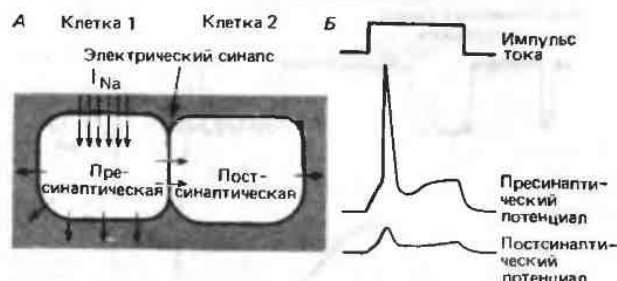


Рис. 3.19. Электрический синапс. А. Распределение токов. При возбуждении клетки 1 в нее входит натриевый ток (I_{Na}). Она связана с клеткой 2 нексусом (щелевым контактом). Часть тока, входящего в клетку 1, проходит через нексус в клетку 2 и вызывает ее деполяризацию. Б. Импульс тока (красный график), действующий на пресинаптическую клетку, вызывает генерирование электротонического потенциала, который запускает в ней потенциал действия. Потенциал, появляющийся в постсинаптической клетке после прохождения тока через нексус, представляет собой уменьшенное подобие пресинаптического потенциала

трации Ca^{2+} или устранение разрушающих медиатор ферментов), на передаче возбуждения не сказываются.

Щелевые контакты. Ионы, переносящие электрические токи, не могут проходить через липидные мембраны (с. 10), следовательно, для их транспорта в «мембранных контактах» между электрически сопряженными клетками необходимы каналные белки. Такие межклеточные связи называются **нексусами**, или «**щелевыми контактами**» (рис. 3.20). В каждой из двух соседних клеточных мембран находятся регулярно распределенные через небольшие промежутки **коннексоны**, пронизывающие всю толщу мембраны; они расположены так, что в месте контакта клеток находятся друг против друга и их просветы оказываются на одной линии. У образованных таким образом каналов крупные диаметры и, значит, высокая проводимость для ионов; через них могут проходить даже относительно крупные молекулы с молекулярной массой до 1000 (около 1,5 нм в поперечнике). Коннексон состоит из субъединиц числом до шести с молекулярной массой примерно 25 000 каждая. Щелевые контакты обычны для ЦНС позвоночных и, как правило, соединяют группы синхронно функционирующих клеток. Такие контакты характерны также для беспозвоночных.

Функциональные синцитии. В тканях, не относящихся к нервной системе, клетки тоже очень часто соединены щелевыми контактами [25]. Говоря о передаче возбуждения, стоит прежде всего упомянуть **миокард** и **гладкую мускулатуру**, где эти контакты создают функциональный синцитий. Возбуждение здесь переходит от одной клетки к другой без заметной паузы или снижения амплитуды потен-

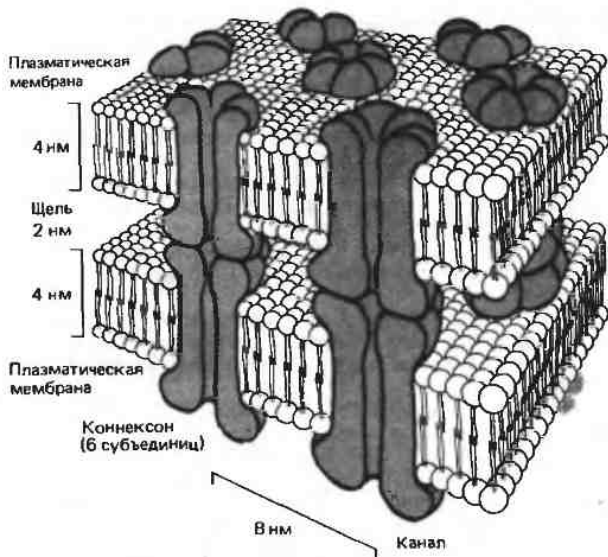


Рис. 3.20. Ультраструктура некса (щелевого контакта). В пре- и постсинаптической мембранах регулярно распределены «коннексоны», находящиеся точно друг против друга. Внутри них есть просвет, так что каждая пара расположенных по одной линии коннексонов образует канал, через который сообщаются две клетки (по [28] с изменениями)

циала действия на границе (см. гл. 4 и 19). Для таких органов важна регулируемость щелевых контактов; в самом деле, их каналы закрываются при снижении pH или повышении концентрации Ca^{2+} . Это неизбежно происходит в случае повреждения клеток или глубокого нарушения обмена. За счет такого механизма пораженные места изолируются от остальной части функционального синцития, и распространение патологии ограничивается (например, при инфаркте миокарда). Кроме этих возбудимых тканей существует и много других (в частности, все эпителии, печень), где клетки также соединены щелевыми контактами. В принципе такая связь присуща любой клетке на ранних стадиях эмбрионального развития, когда все клетки соединены между собой щелевыми контактами и сохраняют их до стадии дифференцировки органов.

Роль таких контактов у невозбудимых клеток неясна. Через них возможен обмен многими мелкими молекулами; не исключено, что это важно для метаболизма. Через щелевые контакты могли бы также диффундировать внутриклеточные вторые посредники (с. 23), передавая по ткани сигналы, регулирующие клеточные процессы.

Учитывая широкое распространение щелевых контактов, кажется удивительным, почему в нервной системе они не используются для синаптической передачи повсеместно. Видимо, сложнее организованные химические синапсы обеспечивают настолько более высокую специфичность и регулируемость межклеточной коммуникации, что в значительной степени вытеснили электрические.

Тормозные электрические синапсы. Щелевой контакт — наиболее распространенный тип электрического синапса. Однако существуют и другие. Например, электрическим путем может передаваться и торможение. В этом случае потенциал действия особым образом расположенных пресинаптических волокон генерирует во внеклеточном пространстве вокруг постсинаптического аксона местный положительный потенциал такой амплитуды, что деполяризация аксона не может достичь порогового уровня, и проведение по нему потенциала действия блокируется [18].

Эфиптическая передача. При некоторых заболеваниях аксоны повреждаются. После перерезки аксона дегенерирует не только его дистальная, но и проксимальная часть. В периферической нервной системе он через несколько недель регенерирует, но его отрастающие участки сначала немиелинизированы. При **невропатиях** разнообразного происхождения аксоны также теряют свою миелиновую оболочку, становясь **демиелинизированными**. Кроме того, встречаются **аксонные неврпатии**, главный симптом которых, вероятно, нарушение аксонного транспорта (с. 20).

Демиелинизированные аксоны особенно часто вступают в аномальные взаимодействия. Импульсы, проходящие по группам нервных волокон, индуцируют возбуждение других параллельно идущих аксонов. Это называется **эфиптической передачей** [9]. Когда такие аномальные потенциалы действия генерируются в сенсорных нервных волокнах, у больного появляются аномальные ощущения, **парестезии**. Они могут быть мучительными, особенно когда связаны с ноцицептивными волокнами (см. с. 228): возникают такие неприятные синдромы, как **невралгия**, **каузалгия**, **невромные боли**. Межаксонные помехи бывают следствием не только недостаточной изоляции (миелиновыми оболочками), но и повышенной возбудимости аксонов.

3.5. Литература

Учебники и руководства

1. Cooke I., Lipkin M. Cellular neurophysiology, a source book, New York, Holt, Rinehart and Winston (1972) (Collection of important original papers).
2. Eccles J. C. The physiology of synapses, Berlin — Göttingen — Heidelberg — New York, Springer, 1964.
3. Hille B. Ionic channels of excitable membranes, Sunderland, Mass., Sinauer Assoc., 1984.
4. Hoppe W., Lohmann W., Markl H., Ziegler H. (eds.). Biophysik, Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1984.
5. Kandel E. R., Schwartz J. H. (eds.). Principles of neural science, New York, Amsterdam, Oxford, Elsevier, 1985.
6. Kuffler S. W., Nicholls J. G., Martin A. R. From neuron to brain, Second Edition Sunderland, Mass., Sinauer Associates, 1984.
7. Schiebeler T. H., Schmidt W. Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen, 3rd Edition, Berlin — Heidelberg — New York — Tokyo, Springer Verlag, 1983.

Оригинальные статьи и обзоры

8. Bennett M. L. V. Electrical transmission: a functional analysis and comparison with chemical transmission. In: Cellular biology of neurons, Vol. 1, Sect. 1, Handbook of Physiology: The Nervous System. E. R. Kandel, ed., 357–416. Baltimore, Williams and Wilkins, 1977.
9. Blumberg H., Jänig W. Activation of fibers via experimentally produced stump neuromas of skin nerves: ephaptic transmission of retrograde sprouting? *Experimental Neurology*, **76**, 468–482 (1982).
10. Colquhoun D., Dreyer F., Sheridan R. E. The actions of tubocurarine at the frog neuromuscular junction, *J. Physiol. (Lond.)*, **293**, 247–284 (1979).
11. Colquhoun D., Sakmann B. Fast events in single-channel currents activated by acetylcholine and its analogues at the frog muscle end-plate, *J. Physiol. (Lond.)*, **369**, 501–557 (1985).
12. Dodge F. A., Rahamimoff R. Co-operative action of calcium ions in transmitter release at the neuromuscular junction, *J. Physiol. (Lond.)*, **193**, 419–432 (1967).
13. Dudel J. The mechanism of presynaptic inhibition at the crayfish neuromuscular junction, *Pflügers Arch.*, **248**, 66–80 (1965).
14. Dudel J. Dose-response curve of glutamate applied by superfusion to crayfish muscle synapses, *Pflügers Arch.*, **368**, 49–54 (1977).
15. Dudel J., Kuffler S. W. Presynaptic inhibition at the crayfish neuromuscular junction, *J. Physiol. (Lond.)*, **155**, 543–562 (1961).
16. Franke C., Dudel J. High-resolution measurement of single-channel currents activated by glutamate in crayfish muscle, *Neurosci. Lett.*, **59**, 241–246 (1985).
17. Furshpan E. J., Potter D. Transmission at the giant motor synapses of the crayfish, *J. Physiol. (Lond.)*, **145**, 289–325 (1959).
18. Furukawa T., Furshpan E. J. Two inhibitory mechanisms in the Mauthner neurons of goldfish, *J. Neurophysiol.*, **26**, 140–176 (1963).
19. Ito Y., Miledi R., Vincent A., Newsom-Davis J. Acetylcholine receptors and end-plate electrophysiology in myasthenia gravis, *Brain*, **101**, 345–368 (1978).
20. Katz B., Miledi R. The role of calcium in neuromuscular facilitation, *J. Physiol. (Lond.)*, **195**, 481–492 (1968).
21. Katz B., Thesleff S. A study of the „desensitization” produced by acetylcholine at the motor end-plate, *J. Physiol. (Lond.)*, **138**, 63–80 (1957).
22. Kuffler S. W. Slow synaptic responses in autonomic ganglia and the pursuit of a peptidergic transmitter, *J. Exp. Biol.*, **89**, 257–286 (1980).
23. Libet B. Heterosynaptic interaction at a sympathetic neuron as a model for induction and storage of a postsynaptic memory trace. *Neurobiology of Learning and Memory*, G. Lynch, J. L. McGaugh, H. M. Weinberger, editors, 405–430, New York, The Guilford Press (1984).
24. Llinás R. R. Calcium in synaptic transmission, *Sci. Amer.*, **10**, 38–48 (1982).
25. Loewenstein W. R. Junctional intercellular communication: the cell-to-cell membrane channel, *Physiological Reviews*, **61**, 829–913 (1981).
26. Magleby K. L., Stevens C. F. The effect of voltage on the time course of end-plate currents, *J. Physiol. (Lond.)*, **223**, 151–171 (1972).
27. Magleby K. L., Zengel J. E. A quantitative description of stimulation-induced changes in transmitter release at the frog neuromuscular junction, *J. Gen. Physiol.*, **80**, 613–638 (1982).
28. Makowski L., Caspar D. L. D., Phillips W. C., Goodenough D. A. Gap junction structures. II. Analysis of the x-ray diffraction data, *J. Cell Biol.*, **84**, 629–645 (1977).
29. Numa S., Noda M., Takahashi H., Tanabe T., Toyosato M., Furutani Y., Kikuyotani S. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol. XLVIII, 57–69 (1983).
30. Parnas H., Dudel J., Parnas I. Neurotransmitter release and its facilitation in crayfish. I. Saturation kinetics of release and of entry and removal of calcium, *Pflügers Arch.*, **393**, 1–14 (1982).
31. Parnas H., Dudel J., Parnas I. Neurotransmitter release and its facilitation in crayfish. VII. Another voltage dependent process beside Ca entry controls the time course of phasic release, *Pflügers Arch.*, **406**, 121–130 (1986).
32. Peper K., Bradley R. J., Dreyer F. The acetylcholine receptor at the neuromuscular junction, *Physiol. Rev.*, **62**, 1271–1340 (1982).
33. Popot J. L., Changeux J. P. Nicotinic receptor of acetylcholine: structure of an oligomeric integral membrane protein, *Physiol. Rev.*, **64**, 1162–1239 (1984).
34. Sakmann B., Methfessel C., Mishina M., Takahashi T., Takai T., Kurasaki M., Fukuda K., Numa S. Role of acetylcholine receptor subunits in gating of the channel, *Nature*, **318**, 538–543 (1985).
35. Schmidt R. F. Presynaptic inhibition in the vertebrate central nervous system, *Ergebn. Physiol.*, **63**, Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, 1971.
36. White J. D., Stewart K. D., Krause J. E., McKelvy J. F. Biochemistry of peptide-secreting neurons, *Physiol. Rev.*, **65**, 553–606 (1985).

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ И ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ; ФИЗИОЛОГИЯ МЫШЦ

Глава 4

МЫШЦА

Й. Рюзгг

Взаимодействие человека с внешней средой не может осуществляться без сокращений его мышц. Производимые при этом движения необходимы как для выполнения простейших манипуляций, так и для выражения самых тонких мыслей и чувств – посредством речи, письма, с помощью мимики или жестов. Масса мышц намного больше, чем других органов; они составляют 40–50% массы тела. Мышцы – это «машины», преобразующие химическую энергию непосредственно в механическую (работу) и в теплоту. Деятельность их, в частности механизм укорочения и генерирования силы, сейчас можно достаточно детально объяснить на молекулярном уровне с использованием физических и химических законов.

4.1. Молекулярный механизм сокращения

Один грамм ткани скелетной мышцы содержит примерно 100 мг «сократительных белков» – **актина** (молекулярная масса 42 000) и **миозина** (молекулярная масса 500 000). Механизм их взаимодействия во время элементарного акта мышечного сокращения объясняет теория скользящих нитей, разработанная Хаксли и Хансон [11–14].

Теория скользящих нитей

Сократительные белки актин и миозин образуют в миофибриллах тонкие и толстые миофиламенты. Они располагаются параллельно друг другу внутри мышечной клетки, как показано на рис. 4.1 – схеме крошечного участка мышечного волокна человека. На ней изображены также одна из митохондрий (саркосом), лежащая между миофибриллами, и часть системы поперечных и продольных трубочек (их функции рассмотрены в разд. 4.2).

Миофибриллы представляют собой сократимые пучки «нитей» (филаментов) диаметром около

1 мкм. Перегородки, называемые Z-пластинками, разделяют их на несколько компартментов – саркомеров – длиной примерно по 2,5 мкм.

Структура саркомеров схематически показана на рис. 4.1. С помощью светового микроскопа в них можно видеть регулярно чередующиеся поперечные светлые и темные полосы. Согласно теории Хаксли и Хансон [11], такая **поперечная полосатость** миофибрилл обусловлена особым взаиморасположением актиновых и миозиновых филаментов. Середину каждого саркомера занимают несколько тысяч «толстых» нитей миозина диаметром примерно по 10 нм. На обоих концах саркомера находятся около 2000 «тонких» (толщиной по 5 нм) нитей актина, прикрепленных к Z-пластинкам наподобие щетинок в щетке. Пучок лежащих в определенном порядке

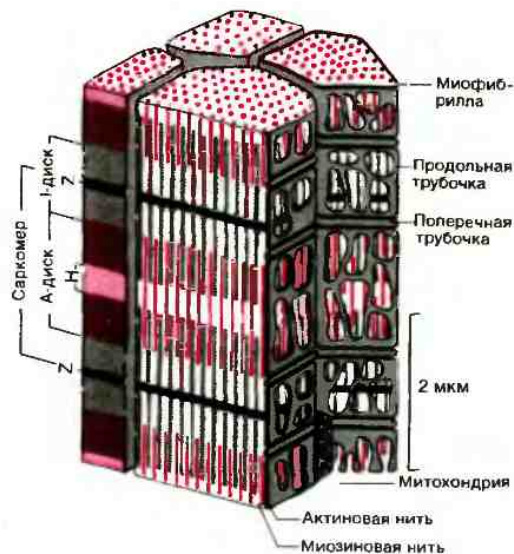


Рис. 4.1. Схема участка волокна скелетной мышцы человека (по Garamvölgyi)

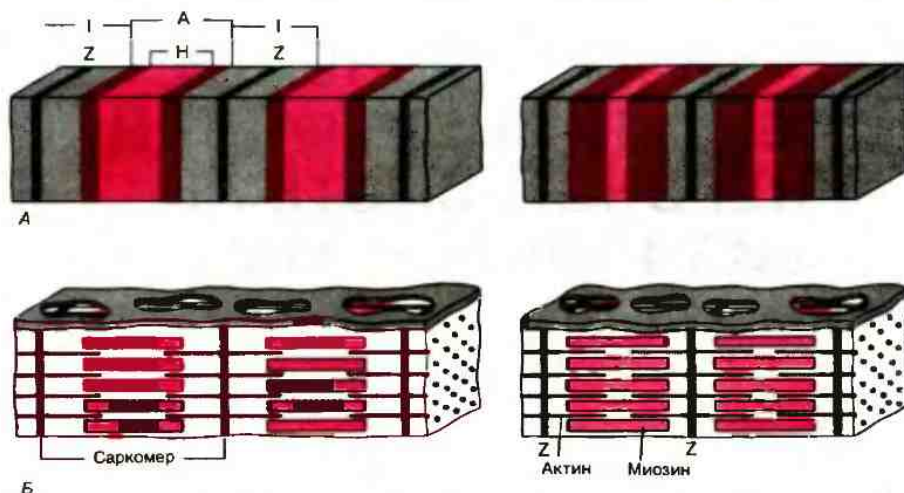


Рис. 4.2. А. Поперечнополосатая структура миофибрилл: *слева* – расслабление, *справа* – сокращение. Б. Организация миозиновых и актиновых нитей в расслабленном и сократившемся саркомере. Обратите внимание на аддитивный характер укорочения последовательно соединенных саркомеров [11]

миозиновых нитей длиной 1,6 мкм в середине саркомера выглядит в световом микроскопе темной полосой шириной 1,6 мкм; из-за свойства двойного лучепреломления в поляризованном свете (т. е. анизотропии) она называется *А-диском*. По обе стороны от А-диска находятся изотропные участки, содержащие только тонкие нити и поэтому выглядящие светлыми; эти так называемые *І-диски* тянутся до Z-пластинок. Именно в результате такого периодического чередования светлых и темных полос в бесчисленных саркомерах миофибриллы сердечной и скелетной мускулатуры выглядят поперечнополосатыми.

В покое концы толстых и тонких филаментов обычно лишь слабо перекрываются на границе между А- и І-дисками. Эта зона перекрывания в А-диске выглядит в световом микроскопе гораздо темнее центральной *Н-зоны*, в которой нет актиновых нитей. На электронных микрофотографиях Н-зоны видна очень тонкая темная *М-линия* в середине саркомера – сеть опорных белков, по-видимому, удерживающих толстые нити в составе единого пучка.

Укорочение саркомеров. Мышца сокращается в результате укорочения множества последовательно соединенных саркомеров в миофибриллах. Сравнивая структуры саркомера в двух различных функциональных состояниях (рис. 4.2), можно видеть изменения поперечной исчерченности и взаиморасположения нитей во время сокращения: тонкие актиновые филаменты скользят вдоль толстых миозиновых, двигаясь между ними к середине их пучка и саркомера.

Рис. 4.2 иллюстрирует основное положение *теории скользящих нитей* – во время сокращения мыш-

цы сами актиновые и миозиновые нити не укорачиваются. Это объясняет данные световой микроскопии: ширина А-диска (1,6 мкм) всегда остается постоянной, тогда как І-диски и Н-зоны при сокращении сужаются.

Длина нитей не меняется и при растяжении мышцы. Тонкие филаменты попросту вытягиваются из промежутков между толстыми нитями, так что степень перекрывания их пучков уменьшается.

Каким же образом осуществляется «разнонаправленное скольжение» актиновых нитей в двух половинах саркомера?

Работа поперечных мостиков. Миозиновые нити несут поперечные, отходящие биполярно, как показано на рис. 4.3, А, выступы длиной около 20 нм с головками примерно из 150 молекул миозина. Во время сокращения каждая головка (**поперечный мостик**) может связывать миозиновую нить с соседними актиновыми (рис. 4.3, А). Движение головок создает объединенное усилие, как бы «гребок», продвигающий актиновые нити к середине саркомера. Сама биполярная организация молекул миозина обеспечивает противоположную направленность (стрелки на рис. 4.3) скольжения актиновых нитей в левой и правой половинах саркомера.

В результате однократного движения поперечных мостиков вдоль актиновой нити саркомер укорачивается только на 2×10 нм, т. е. примерно на 1% своей длины. Однако при *изотоническом сокращении* мышцы лягушки саркомеры за десятую долю секунды укорачиваются на 0,4 мкм, т. е. на 20% длины. Для этого поперечные мостики должны совершить свои гребковые движения за указанный промежуток времени не один, а 20 раз. Только за

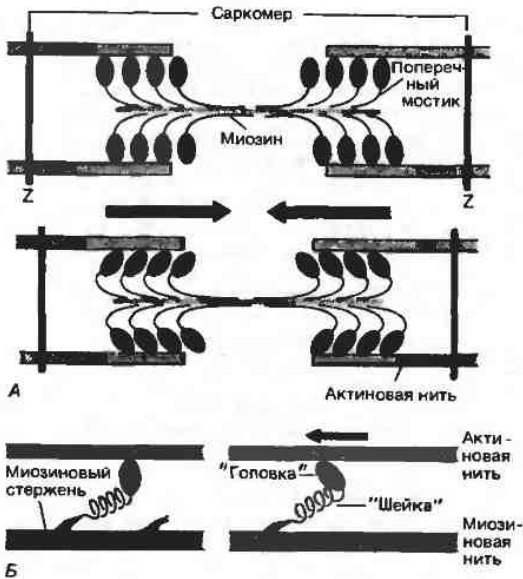


Рис. 4.3. Функция поперечных мостиков. А. Модель механизма сокращения: миозиновая нить с поперечными мостиками, прикрепленными к соседним актиновым нитям; *вверху* – до, *внизу* – после «гребка» мостиков (на самом деле они функционируют асинхронно) [2]. Б. Модель [10] механизма генерирования силы поперечными мостиками: *слева* – до, *справа* – после «гребка». Поперечные мостики химически соответствуют субфрагменту миозина – «тяжелому меромиозину», который состоит из субфрагментов I (головка) и II (шейка)

счет ритмичных отделений и повторных прикреплений миозиновых головок активная нить может подтягиваться к середине саркомера, подобно тому как группа людей тянет длинную веревку, перебирая ее руками. Благодаря суммации минимальных укорочений миофибрилл в последовательно расположенных саркомерах мышца лягушки длиной 2 см при изотоническом сокращении за 0,1 с поднимет маленький груз на высоту 0,4 см. Следовательно, когда принцип «вытягивания веревки» реализуется во множестве последовательных саркомеров, повторяющиеся молекулярные движения поперечных мостиков приводят к макроскопическому движению. При расслаблении мышцы миозиновые головки отделяются от актиновых нитей. Поскольку актиновые и миозиновые нити могут легко скользить друг относительно друга, сопротивление расслабленных мышц растяжению очень низкое. Их можно снова растянуть до исходной длины, приложив совсем небольшое усилие. Следовательно, удлинение мышц во время расслабления носит пассивный характер. Только что описанные движения поперечных мостиков недавно были продемонстрированы на молекулярном уровне методом дифракции рентге-

новских лучей (их малоугловое рассеивание сократившейся мышцей с временным разрешением порядка нескольких миллисекунд [14]).

Генерирование мышечной силы. Благодаря упругости поперечных мостиков саркомер может развивать силу даже без скольжения нитей относительно друг друга, т. е. в строго изометрических экспериментальных условиях [10]. Рис. 4.3, Б иллюстрирует такой процесс генерирования изометрической силы. Сначала головка миозиновой молекулы (поперечный мостик) прикрепляется к актиновой нити под прямым углом. Затем она наклоняется под углом примерно 45° , возможно, благодаря притяжению между соседними точками прикрепления на ней и на актиновой нити. При этом головка действует как миниатюрный рычаг, приводя внутреннюю упругую структуру поперечного мостика (видимо, «шейки» между головкой и миозиновой нитью) в напряженное состояние. Возникающее в результате упругое растяжение достигает лишь около 10 нм. Упругое натяжение, создаваемое индивидуальным поперечным мостиком, так слабо, что для развития мышечной силы, равной 1 мН, нужно объединить усилия по крайней мере миллиарда таких соединенных параллельно мостиков. Они будут тянуть соседние актиновые нити, как команда игроков тянет канат.

Даже при изометрическом сокращении поперечные мостики не находятся в непрерывно напряженном состоянии (это наблюдается только при трупном окочении – см. ниже). На самом деле каждая миозиновая головка уже через сотые или десятые доли секунды отделяется от актиновой нити; однако через такое же короткое время следует новое прикрепление к ней. Несмотря на ритмичное чередование прикреплений и отделений с частотой порядка 5–50 Гц, сила, развиваемая мышцей в физиологических условиях, остается неизменной (исключение – летательные мышцы насекомых), так как статистически в каждый момент времени в прикрепленном, обуславливающем напряжение, состоянии находится одно и то же количество мостиков.

Изометрическое теплообразование. Мышца, поддерживающая определенное сократительное напряжение в изометрических условиях, отличается от сокращающейся изотонически тем, что не выполняет внешней работы (произведение силы на расстояние равно нулю). Однако в каждом цикле прикрепления-отделения поперечных мостиков совершается внутренняя работа по растяжению их упругих структур, которая преобразуется в тепло в момент отсоединения миозиновых головок. Теплота изометрического сокращения («изометрическая работа») за единицу времени возрастает с увеличением количества функционирующих поперечных мостиков и частоты «гребков», требующих расхода АТФ.

Преобразование химической энергии в механическую

Каким образом мышца преобразует химическую энергию в механическую? Вероятно, это важнейший вопрос современных молекулярных исследований мышц.

АТФ – непосредственный источник энергии для сокращения. Справедливость такого вывода не вызы-

вает сомнений с тех пор, как было продемонстрировано гидролитическое расщепление АТФ до АДФ и фосфата во время сокращения мышцы [15]. Все другие высвобождающие энергию реакции в ней, например аэробное и анаэробное расщепление углеводов и распад креатинфосфата, не обеспечивают этот процесс непосредственно; они служат только для непрерывного воспроизводства главного «топлива» — АТФ. Метаболическая сторона вопроса подробно рассматривается в учебниках биохимии, так что здесь мы ограничимся лишь кратким резюме (табл. 4.1). Скорость расщепления АТФ во время сокращения можно измерить только в условиях блокады ресинтеза АТФ соответствующими метаболическими ядами [15]. Изолированные мышцы лягушки, быстро замороженные жидким азотом на максимуме вызванного одиночным стимулом изотонического сокращения, содержат в среднем лишь 2,6 мкмоль АТФ на 1 г сырой массы, тогда как контрольные мышцы, не подвергавшиеся стимуляции, — 2,9 мкмоль. Вместо израсходованного АТФ появляется эквивалентное количество (0,3 мкмоль) продуктов реакции — АДФ и фосфата. Таким образом, расщепление 0,3 мкмоль АТФ обеспечило энергию для изотонического сокращения и выделения тепла.

АТФ гидролитически расщепляется и за счет этого энергетически используется в мышце с помощью особого фермента — АТФазы миозина, причем этот процесс активируется *актином*. Актин и миозин, как говорилось выше, представляют собой белковые структуры, прямо участвующие в механическом сокращении, а АТФ — единственное вещество в мышце (исключение составляют только редкие нуклеозидтрифосфаты), которое ими может непосредственно утилизироваться. Веберу и Портцелло удалось получить гелеобразные сократительные нити актина и миозина (*актомиозиновые нити*), способные сокращаться так же, как живые мышцы, используя АТФ (только АТФ!) в качестве источника энергии [19]. Это подтверждает непосредственное участие АТФ в мышечном сокращении.

Потребление АТФ во время сокращения. Сейчас известно, что миозиновые головки, взаимодействующие с актином, сами содержат каталитически активные центры

для расщепления АТФ. АТФаза миозина активируется активном в присутствии Mg^{2+} . Следовательно, при физиологическом ионном составе среды, т.е. в присутствии Mg^{2+} , АТФ расщепляется, *высвобождая* АДФ и фосфат, только в случае прикрепления головки миозина к активирующему белку — актину. (В отсутствие актина образующийся АДФ не высвобождается, а блокирует на несколько секунд каталитический центр миозина и, таким образом, дальнейшее расщепление АТФ.) В каждом цикле прикрепления-отделения поперечного мостика АТФ расщепляется только один раз (вероятно, одна молекула на каждый мостик). Следовательно, чем больше мостиков находится в активном состоянии, тем выше скорость расщепления АТФ и сила, развиваемая мышцей; значит, эта скорость (интенсивность метаболизма), как правило, пропорциональна силе, развиваемой мышцей.

Скорость мышечного сокращения тем выше, чем быстрее движутся поперечные мостики, т.е. чем больше «гребков» они совершают в единицу времени. В результате быстрые мышцы потребляют в единицу времени больше и сохраняют при тоническом напряжении меньше АТФ (энергии), чем медленные. Поэтому для поддержания позы используются преимущественно медленные мышечные волокна (типа I), богатые миоглобином, а для быстрых движений — бедные им «белые» (типа IIВ) или светлые (типа IIА) волокна.

Механизм действия АТФ. Механизм, с помощью которого донор энергии — молекула АТФ — обеспечивает перемещение поперечного мостика, интенсивно изучается [10, 13, 17]. По-видимому, АТФ связывается с поперечным мостиком после завершения «гребка», давая энергию для разделения взаимодействующих сократительных белков — актина и миозина. Почти сразу же после этого миозиновые головки отделяются от актина, а АТФ расщепляется до АДФ и фосфата. Продукты гидролиза остаются на короткое время связанными с каталитическим центром, что необходимо для нового присоединения поперечного мостика к актину и следующего генерирующего силу «гребка», во время которого происходит высвобождение АДФ и фосфата. Затем для отделения поперечного мостика с ним должна связаться новая молекула АТФ и начинается новый цикл. Ритмичная активность поперечных мостиков, т.е. циклы их прикрепления к актину и отсоединения от него, обеспечивающие мышечное сокращение, возможны только при гидролизе АТФ, а значит, при активации АТФазы. Если расщепление АТФ блокировано, мостики не могут прикрепляться к актину,

Таблица 4.1. Прямые и не прямые источники энергии в скелетной мышце человека [2]

Источники энергии	Количество, мкмоль/г мышцы	Реакции, дающие энергию
Аденозинтрифосфат (АТФ)	5	$ATP \rightarrow ADP + P_i$
Креатинфосфат (КФ)	11	$KF + ADP \rightleftharpoons ATP + K$
Глюкоза (мономер в составе гликогена)	84	Анаэробное расщепление через пируват до лактата (гликолиз)
Триглицериды	10	Аэробное расщепление через пируват до CO_2 и H_2O Окисление до CO_2 и H_2O

АДФ — аденозиндифосфат, К — креатин, P_i — неорганический фосфат.

сопротивление растяжению и сила мышечных волокон падают до нуля и мышца **расслабляется**. При гибели организма содержание АТФ в клетках снижается; когда оно переходит критический уровень, поперечные мостики остаются устойчиво прикрепленными к актиновой нити (пока не произойдет автолиз). При этом нити актина и миозина прочно соединены друг с другом, и мышца находится в состоянии **трупного окоченения** (*rigor mortis*). Анализ условий, обеспечивающих сокращение, ригидность и расслабление (табл. 4.2), основан на изучении «изолированных сократительных систем» [19].

Чтобы выяснить роль АТФ в сокращении и расслаблении, Вебер и др. [19] сначала удаляли из мышечных волокон весь эндогенный АТФ (например, путем экстрагирования водным раствором глицерола, что делает мембрану проницаемой для АТФ). Такие волокна ригидны, но при погружении в раствор АТФ вновь приобретают мягкость и растяжимость. Однако, если активность АТФазы подавлена, они останутся расслабленными и, подобно упомянутому выше искусственным актомиозиновым нитям, будут сокращаться только при активации АТФазы. Повторное подавление активности АТФазы снова вызывает расслабление этих «модельных волокон».

4.2. Регуляция мышечного сокращения

Обычно мышца возбуждается при поступлении потенциалов действия от иннервирующих мотонейронов; в результате передачи возбуждения через нервно-мышечные синапсы (с. 51) генерируются мышечные потенциалы действия (непрямая стимуляция). Возможна и *прямая стимуляция* мышечных волокон, но только в экспериментальных условиях. Например, при раздражении изолированной мышцы лягушки одиночным электрическим импульсом длительностью около 1 мс по мышечному волокну от места раздражения примерно через 1–2 мс со скоростью примерно 2 м/с будет распространяться *потенциал действия*, а еще через несколько миллисекунд оно *сократится* (рис. 4.8). Таким образом, сокращение вызывается потенциалом действия, т. е. возбуждением мембраны волокна.

Электромеханическое сопряжение

Передача команды к сокращению от возбужденной клеточной мембраны к миофибриллам в глубине клетки (электромеханическое сопряжение) включает в себя несколько последовательных процессов (табл. 4.3), ключевую роль в которых играют ионы Ca^{2+} [2a].

Локализация и механизм действия Ca^{2+} . Ионизация Ca^{2+} в мышечные волокна вызывает их сокращение. Интактные живые волокна гораздо меньше подходят для демонстрации прямого воздействия Ca^{2+} на миофибриллы, чем те же волокна после удаления или разрушения поверхностной клеточной мембраны. Для этого их либо «обдирают» («скинируют») механически, либо обрабатывают детергентами, либо используют упоминавшееся выше экстрагирование глицеролом. Такие лишенные сарколеммы («скинированные») мышечные волокна сокращаются только при погружении в раствор, содержащий АТФ и по крайней мере 10^{-6} М *ионизированного кальция* для активации АТФазы. В этих условиях поперечные мостики миомиозиновых нитей могут за счет постоянного расщепления АТФ циклически взаимодействовать с актиновыми нитями. Если активирующий фактор Ca^{2+} удалить из среды (например, добавив связывающие его вещества), миофибриллы **расслабляются**, поскольку взаимодействие между поперечными мостиками и актином предотвращается, а значит, подавляется активность АТФазы (см. табл. 4.2). Такой эффект полностью обратим и в опытах с лишенными сарколеммы волокнами. На ступенчатое повышение концентрации Ca^{2+} от 10^{-7} до 10^{-5} М они реагируют постепенным увеличением силы сокращения и активности АТФазы, причем оба этих параметра достигают максимума при концентрации Ca^{2+} 10^{-6} – 10^{-5} М.

Механизм активации ионами кальция мышечного волокна легче понять, рассмотрев структуру актиновых нитей (рис. 4.4). Каждый такой филамент длиной около 1 мкм и толщиной 5–7 нм состоит из двух закрученных одна вокруг другой цепочек мономеров актина толщиной 5 нм. Похожая структура получится, если взять две нити бус и скрутить их

Таблица 4.2. Влияние АТФ на сократительные структуры мышечных волокон и на взаимодействие актин–миозин

АТФ:	отсутствует	присутствует, но не расщепляется	присутствует, расщепляется АТФазой
Состояние мышечного волокна	Ригидность	Расслабление	Сокращение
Поперечные мостики миозина	Прикреплены к актину	Отделены от актина	Чередование прикреплений и отделений
АТФаза	—	Ингибирована ¹⁾	Активна ²⁾

¹⁾ При концентрации $\text{Ca}^{2+} < 10^{-7}$ М.

²⁾ При концентрации Ca^{2+} примерно 10^{-6} – 10^{-5} М.

Таблица 4.3. Этапы генерирования сокращения

1. Стимуляция мышечного волокна
2. Потенциал действия (возбуждение мембраны)
3. Электромеханическое сопряжение
 - а. Проведение возбуждения по Т-системе
 - б. Высвобождение Ca^{2+} из продольной системы (рис. 4.5)
 - в. Действие Ca^{2+} на миофибриллы (рис. 4.4)
4. Сокращение миофибрилл: циклическая активность поперечных мостиков

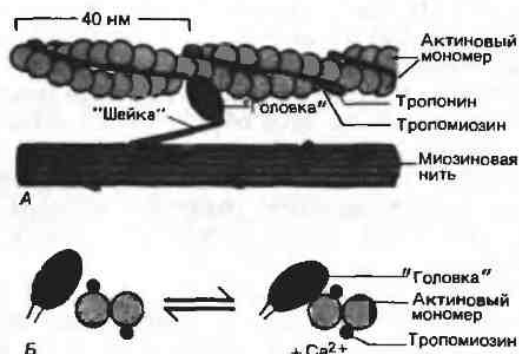


Рис. 4.4. Действие Ca^{2+} во время активации миофибриллы. А. Актиновая и миозиновая нити на продольном сечении волокна. Б. Они же на его поперечном сечении. Когда Ca^{2+} связывается с тропонином, тропомиозин попадает в желобок между двумя мономерами актина, обнажая участки прикрепления поперечных мостиков (по [13] с изменениями)

в виде спирали по 14 бусин в каждом витке (рис. 4.4, А). Через регулярные промежутки примерно по 40 нм актиновые цепочки несут сферические молекулы тропонина, а в желобках между двумя цепочками лежат нити тропомиозина. Исследования с помощью рентгеноструктурного анализа (малоугловое рентгеновское рассеяние) [13] показали, что в отсутствие Ca^{2+} , т.е. при расслабленном состоянии миофибрилл, длинные молекулы тропомиозина располагаются так, что блокируют прикрепление поперечных миозиновых мостиков к актиновым нитям. И напротив, под влиянием Ca^{2+} молекулы тропомиозина глубже опускаются в желобки между цепочками мономеров актина, открывая участки прикрепления для поперечных мостиков. В результате те прикрепляются к актиновым нитям (рис. 4.4, Б), расщепляется АТФ и развивается мышечная сила.

Такой механизм активации обусловлен действием Ca^{2+} на тропонин, который работает как «кальциевый переключатель»: при связывании с Ca^{2+} его молекула деформируется таким образом, что как бы заталкивает тропомиозин в желобок между двумя цепочками актиновых мономеров, т.е. в «активированное положение».

Хранение и высвобождение ионов кальция. Расслабленная мышца содержит более 1 мкмоль Ca^{2+} на 1 г сырой массы. Если бы соли кальция не были изолированы в особых внутриклеточных хранилищах, обогащенные его ионами мышечные волокна находились бы в состоянии непрерывного сокращения.

Структура внутриклеточных систем хранения кальция в разных мышцах не вполне одинакова (скелетная мышца человека — рис. 4.1; мышца лягушки — рис. 4.5). Во многих участках поверхностная мембрана мышечной клетки образует углубления в виде трубочек (диаметром 50 нм), перпендикулярных продольной оси волокна; эта система поперечных трубочек соединяется с внеклеточной средой и обычно окружает каждую миофибриллу на уровне Z-пластинок (у лягушки) или в области I-дисков (у высших позвоночных).

Перпендикулярно поперечным трубочкам, т.е. параллельно миофибриллам, расположена система продольных трубочек (истинный саркоплазматический ретикулум). Пузырьки на их концах (терминальные цистерны) прилегают к мембранам системы поперечных трубочек, образуя так называемые триады. В этих пузырьках и хранится внутриклеточный кальций. В отличие от поперечной системы продольная не сообщается с внеклеточной средой. Мембраны саркоплазматического ретикулума содержат работающий на энергии АТФ кальциевый насос, который осуществляет активный транспорт Ca^{2+} из миоплазмы в продольные трубочки, снижая таким образом примерно до 10^{-7} М миоплазматическую концентрацию этих ионов в покое (расслабленной) мышце.

Электромеханическое сопряжение происходит посредством распространения потенциала действия по мембранам поперечной системы внутрь клетки. При этом возбуждение быстро проникает в глубь волокна, переходит на продольную систему и в конечном счете вызывает высвобождение Ca^{2+} из терминальных цистерн во внутриклеточную жидкость, окружающую миофибриллы, что и ведет к сокращению (рис. 4.5).

При одиночном импульсе сокращение кратковременное (рис. 4.8); расслабление мышцы вызывается обратным переносом активирующих ионов Ca^{2+} посредством кальциевого насоса в каналы саркоплазматического ретикулума [8]. Удаление ионов Ca^{2+} из миоплазмы идет до тех пор, пока их концентрация в ней не упадет до примерно 10^{-7} М. При этом подавляются активность АТФазы миозина и взаимодействие между актином и поперечными мостиками, которые отделяются от актиновых нитей (см. табл. 4.2).

Распространение возбуждения вглубь волокна. Этот процесс, как показали Хаксли и Тейлор [9],

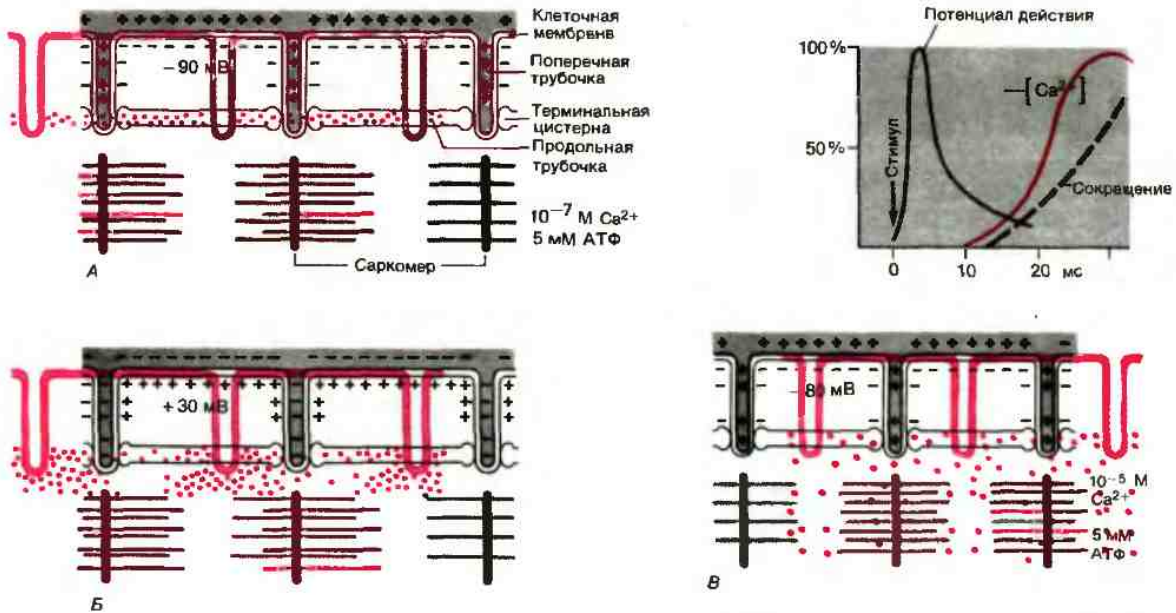


Рис. 4.5. Схема электромеханического сопряжения. А. Расслабленное мышечное волокно с поляризованной клеточной мембраной. Концентрация Ca^{2+} в нем ниже 10^{-7} М. Б. Потенциал действия меняет полярность мембраны клетки и поперечных трубочек на противоположную; Ca^{2+} начинает выходить из терминальных цистерн. В. К моменту исчезновения потенциала действия внутриклеточная концентрация Ca^{2+} достигала примерно 10^{-5} М, и саркомеры миофибрилл укоротились. Справа вверху: временная последовательность событий при электромеханическом сопряжении от «латентного» периода до начала сокращения (портняжная мышца лягушки при 0 °С)

составляет первый этап электромеханического сопряжения (рис. 4.6). Воздействуя через микроэлектрод слабыми импульсами тока на мышечное волокно лягушки, эти авторы вызывали локальную деполаризацию такого маленького участка плазматической мембраны, что стимулировалась только одна поперечная трубочка (на уровне Z-пластинки). Возникающее в результате местное сокращение (контрактура) ограничивалось саркомерами поверхностных миофибрилл, непосредственно прилегающих к этой трубочке. По мере усиления стимула активировались все глубже расположенные миофибриллы. Очевидно, мембраны поперечных трубочек легко возбуждаются электрическим током, способны проводить возбуждение и составляют важное звено в процессе передачи сигнала от клеточной мембраны к хранилищам кальция.

Только за счет такой электрической передачи по поперечной системе возможна быстрая мобилизация запасов кальция в глубине волокна, и только этим можно объяснить очень короткий *латентный период* между стимулом и сокращением. Диффузия Ca^{2+} от поверхностной мембраны к миофибриллам, находящимся в центре мышечного волокна толщиной 100 мкм, продолжалась бы гораздо дольше, так что для волокон скелетных мышц подобный механизм можно исключить уже по временным соображениям.

Высвобождение кальция при одиночном сокращении. Каковы данные в пользу описанного высвобождения Ca^{2+} ? Блинк с коллегами [4] выделили из светящихся медуз белок *экворин*, который при взаимодействии с Ca^{2+} излучает свет. После инъекции этого белка изолированное мышечное волокно закрепляли изометрически и раздражали электрическим током с интервалами 100 или 200 мс. С помощью высокочувствительного фотометра (фотоумножителя) регистрировалась люминесценция (излучение света) экворина, сопровождавшая внутриклеточное высвобождение Ca^{2+} (рис. 4.7). При стимуляции с частотой 5 Гц она была кратковременной, поскольку ионный насос вскоре перекачивал высвобожденный в миоплазму Ca^{2+} обратно в саркоплазматический ретикулум; при таком режиме мышца совершает одиночные сокращения. Однако при ритмичном раздражении с частотой 10 Гц (второй стимул поступает уже через 100 мс после первого) волокно расслабляется не полностью. Второе сокращение накладывается на остаточное сокращение после первого стимула, третье – на предыдущие и т. д. **Суммация** одиночных сокращений ведет к росту как максимального напряжения в сократительном цикле, так и остаточной величины одиночных сокращений, хотя внутриклеточный уровень Ca^{2+} после каждого из них (судя по люминесценции) почти возвращается к уровню покоя. При этом

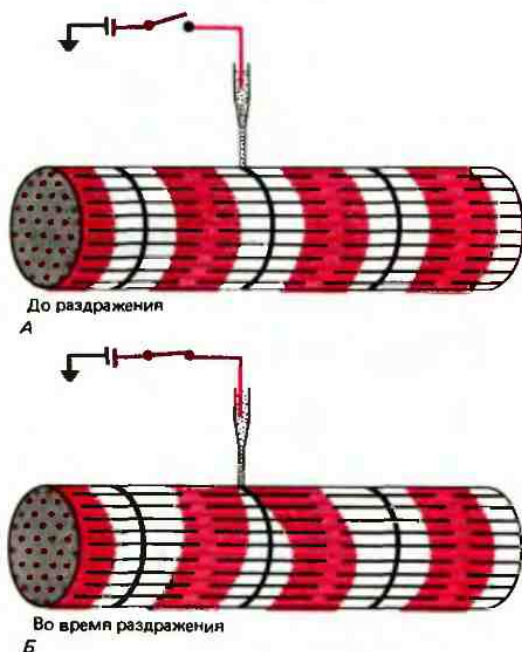


Рис. 4.6. Опыт, демонстрирующий возможность локальной активации Т-системы [9]. Слабое локальное раздражение микрокатодом волокна поперечнополосатой мышцы лягушки (в области Z-пластинки, непосредственно над Т-трубочкой) вызывает укорочение прилегающих I-дисков: А – до, Б – во время раздражения

опыт, представленный на рис. 4.7, показывает, что увеличение общего напряжения при стимуляции с интервалами по 100 мс нельзя объяснить повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Высвобождение Ca^{2+} при тетанусе. Если стимулы поступают с высокой частотой (не менее 20 Гц), уровень Ca^{2+} в интервалах между ними остается высоким, потому что кальциевый насос не успевает вернуть все ионы в продольную систему саркоплазматического ретикула. Как показывает рис. 4.7, в таких условиях отдельные сокращения почти полностью сливаются. Это состояние устойчивого сокращения, или **тетанус**, наблюдается в том случае, когда промежутки между стимулами (или потенциалами действия в клеточной мембране) меньше примерно 1/3 длительности каждого из одиночных сокращений. Следовательно, частота стимуляции, необходимая для их слияния, тем ниже, чем больше их длительность; по этой причине она зависит от температуры. Минимальный промежуток времени между последовательными эффективными стимулами во время тетануса не может быть меньше **рефрактерного периода**, который приблизительно соответствует длительности потенциала действия.

Закон «все или ничего». Этому закону подчиняются быстрые волокна скелетных мышц. Подпоро-

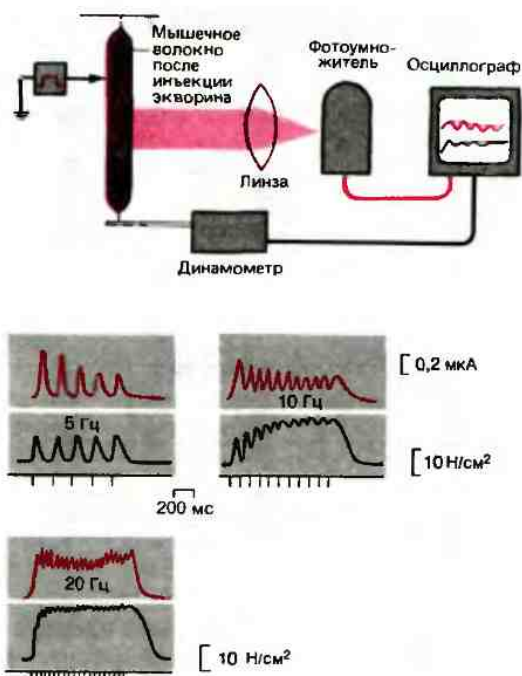


Рис. 4.7. Опыт, демонстрирующий внутриклеточное высвобождение Ca^{2+} в мышечных волокнах. Люминесценция (красные кривые) и развитие изометрического напряжения в изолированном мышечном волокне шпорцевой лягушки при прямом раздражении импульсами тока длительностью по 0,5 мс с частотой 5, 10 и 20 Гц (моменты раздражения показаны штрихами под кривыми). Заметны суммация и слияние *одиночных сокращений* до (зубчатого) *тетануса* при повышении частоты стимуляции. Изометрическое напряжение в измерено в ньютонах на 1 см² площади поперечного сечения мышцы, а люминесценция, вызванная Ca^{2+} , в единицах силы анодного тока фотоумножителя. Вверху: схема экспериментальной установки, использованной Блинксом и др. [4]

говые стимулы не вызывают потенциалов действия и высвобождения Ca^{2+} . Как только интенсивность стимула превысит определенный **пороговый** уровень, генерируется распространяющийся потенциал действия и происходит максимальное высвобождение Ca^{2+} ; это обеспечивает максимальную силу сокращения, уже не возрастающую при повышении интенсивности стимула (рис. 4.8).

Вместе с тем при электрическом раздражении целой мышцы сила ее сокращения зависит от интенсивности стимула. Например, если он едва превышает пороговый уровень, ответ по типу «все или ничего» наблюдается только в волокнах, находящихся вблизи от электрода, где плотность тока максимальна; для возбуждения всех волокон требуется гораздо более сильный (максимальный) стимул. Таким образом, только сверхмаксимальное

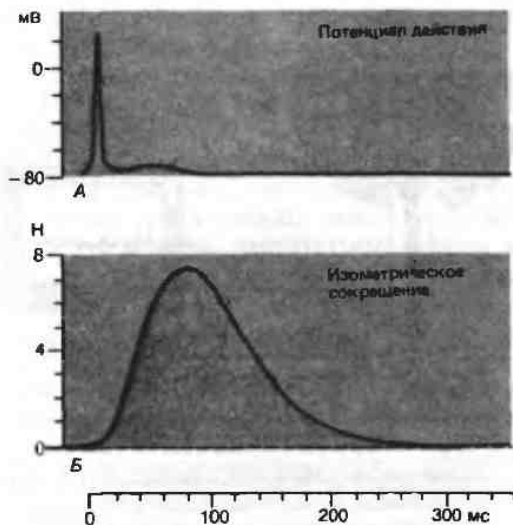


Рис. 4.8. Временной ход потенциала действия и изометрического сокращения поперечнополосатой мышцы (приводящий большой палец)

раздражение может равномерно и достаточно надежно активировать изолированную целую мышцу.

Закон «все или ничего» не означает, что ответ раздражаемого мышечного волокна будет всегда одинаков по величине. Например, если мышца только что расслабилась после тетануса, одиночный стимул часто вызывает гораздо более сильное одиночное сокращение, чем до такого «кондиционирования». Причины этой посттетанической потенциации известны так же мало, как и механизм мышечного утомления — снижения силы сокращения при ритмической стимуляции. В обоих случаях у потенциалов действия нормальная амплитуда. При кислородной недостаточности и в еще большей степени при нарушении метаболизма подавлением ритмической стимуляции сопровождается не только снижением силы сокращения, но и замедлением расслабления; в конечном итоге, когда запас АТФ истощается, такая «отравленная» мышца вообще утрачивает способность к расслаблению — становится ригидной. Состояние необратимой ригидности и *тетанус* следует отличать от различных видов длительного напряжения, обсуждаемых ниже.

Контрактура. Контрактурой называется состояние обратимого местного устойчивого сокращения. Оно отличается от тетануса отсутствием распространяющегося потенциала действия. При этом может наблюдаться длительная локальная деполаризация мышечной мембраны, например при калиевой контрактуре, или же мембранный потенциал, близкий к уровню покоя, в частности при кофетиновой контрактуре. Кофеин при нефизиологически высоких (миллимолярных) концентрациях проникает в мышечные волокна и, не вызывая возбуждения мембраны, способствует высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула; в результате развивается контрактура. При калиевой контрактуре степень стойкой деполаризации и сократительного на-

пряжения волокна зависит от концентрации K^+ в наружном растворе.

В отличие от быстрых или медленных фазических волокон сокращение «тонических волокон» всегда представляет собой контрактуру. Их прямое или непрямое электрическое раздражение в случае поперечнополосатых мышц (медленных волокон глазных мышц, некоторых интрафузальных волокон) вызывает не распространяющийся потенциал действия, а местную деполаризацию мембраны. По мере повышения интенсивности или частоты надпороговой стимуляции тоническая деполаризация мембраны возрастает, что увеличивает как количество высвобождаемого внутриклеточного Ca^{2+} , так и силу сокращения. В отличие от фазических волокон тонические не подчиняются закону «все или ничего»; развиваемая ими сила регулируется изменениями внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Это впервые продемонстрировал Эшли с помощью описанного выше эквиринного метода при исследовании тонических мышечных волокон морского желудка (*Balanus*).

Регуляция мышечной силы в организме человека

Двигательная единица состоит из одного мотонейрона и группы иннервируемых им мышечных волокон. Размеры таких единиц широко варьируют. В наружных глазных мышцах, например, мотонейрон иннервирует примерно полдюжины волокон, в других мышцах гораздо больше, часто — от 500 до 1000 (табл. 4.4). Поскольку каждое волокно подчиняется закону «все или ничего», сила, развиваемая двигательной единицей при одиночном сокращении, варьирует слабо; либо все ее волокна возбуждаются и сокращаются, либо они расслаблены. Однако развиваемая сила зависит от частоты стимуляции. Из-за упомянутых выше эффектов наложения и суммации во время полного, гладкого тетануса (при высокой частоте импульсов α -мотонейрона) она примерно вдвое больше, чем при неполном, зубчатом тетанусе, наблюдаемом при более низких частотах стимуляции. Даже при очень низкой ее частоте, скажем 5–10 Гц, слабое общее напряжение мышцы (*тонус*) остается без изменений, поскольку у разных асинхронно активных двигательных единиц максимумы одиночных сокращений или зубчатых тетанусов не совпадают.

Таблица 4.4. Крупные и мелкие двигательные единицы

Мышца	Наружная прямая мышца глаза	Двуглавая мышца плеча
Число двигательных единиц на мышцу	1740	774
Число мышечных волокон на двигательную единицу	13	750
Максимальная сила на двигательную единицу, Н	0,001	0,5

Корреляция между силой сокращения и частотой потенциалов действия. При повышении частоты импulsации мотонейрона от 5 до 50 Гц одиночные сокращения или зубчатый тетанус двигательных единиц переходят в гладкий тетанус; в результате сила сокращения по крайней мере удваивается. Введя в двигательную единицу игольчатые электроды [3], можно внеклеточно зарегистрировать частоту мышечных потенциалов действия (рис. 4.9). Такие электромиографические исследования показали, что величина произвольного мышечного усилия коррелирует с частотой потенциалов действия двигательных единиц, а следовательно, увеличивается при повышении частоты стимуляции [3].

Вовлечение двигательных единиц. Сила и скорость сокращения мышцы (см. с. 82) увеличиваются также по мере активации (вовлечения) все большего количества двигательных единиц. При этом чем меньше размеры (а следовательно, и сила) каждой из них, тем тоньше регулировка общего усилия. При слабом произвольном мышечном напряжении потенциалы действия регистрируются электромиографически с помощью внеклеточных игольчатых электродов только в нескольких двигательных единицах, при сильном (после вовлечения) — в очень многих. Соответственно общая электрическая активность мышцы, определяемая с помощью накладываемых на кожу *поверхностных электродов*, также возрастает по мере увеличения силы сокращения участков мышцы под электродами.

Рефлекторный тонус. Даже в состоянии видимого покоя некоторые мышцы проявляют слабую электромиографически регистрируемую активность. Благодаря периодической низкочастотной рефлекторной активации небольшого числа двигательных единиц некоторые (но не все) позные мышцы часто находятся в состоянии устойчивого произвольного напряжения, обусловленного асинхронной работой их функциональных единиц. Такой *нейрогенный «тонус»* модулируется системой γ -волокон мышечных веретен (с. 96); во время умственного напряжения или эмоционального возбуждения он часто произвольно усиливается, а в состоянии глубокого расслабления полностью исчезает.

Клиническая электромиография. При некоторых нарушениях, затрагивающих иннервацию мышц (с. 103, 116), их пассивное движение или растяжение вызывает рефлекторное повышение тонуса и в результате сопротивление растяжению. Соответственно электромиографическая активность мышцы возрастает во время ее пассивного движения (*спастичность*, или *ригидность*). При заболеваниях типа *миотонии* мембраны мышечных волокон так легко возбудимы, что даже введение игольчатого элект-

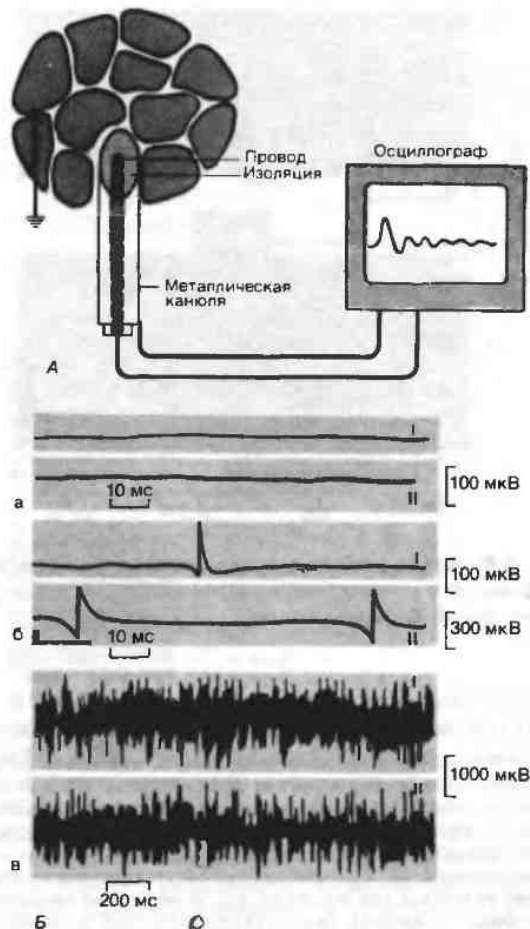


Рис. 4.9. Электромиография. А. Методика внеклеточной регистрации с помощью концентрического игольчатого электрода, введенного в мышцу между волокнами двигательной единицы. Б. Одновременная запись внеклеточных потенциалов действия двух разных двигательных единиц мышцы (I и II) с помощью двух электродов: а — мышца расслаблена; б — слабое произвольное сокращение (заметна асинхронная активность двух двигательных единиц); в — максимальное произвольное сокращение (по [3] с изменениями)

рода для электромиографии вызывает разряды мышечных импульсов. Когда после периода покоя человек произвольно напрягает мышцу, в таких гипервозбудимых мембранах возникают продолжительные следовые разряды (залпы потенциалов действия), в результате чего она сокращается дольше, чем нужно, и становится ригидной. В отличие от дегенеративных мышечных заболеваний (*дистрофий*) при миотонии сократительный аппарат не страдает. Спонтанные потенциалы действия (*потенциалы фибрилляции*) регистрируются также на первой стадии после денервации мышцы, прежде чем ее бездействие приведет к *денервационной атрофии*. Во-

локна, атрофирующиеся вследствие длительной денервации (например, при полиомиелите или боковом амиотрофическом склерозе), замещаются соединительной тканью. Однако в случае частичных повреждений нервов аксоны оставшихся интактными мотонейронов могут вращать в денервированные участки мышцы и иннервировать не только «собственные», но и «чужие» мышечные волокна. В результате размеры двигательных единиц и амплитуда потенциалов действия увеличиваются.

4.3. Мышечная механика

Сила, развиваемая мышцей или пучком мышечных волокон, соответствует сумме сил отдельных волокон. Чем толще мышца и больше «физиологическая» площадь ее поперечного сечения (сумма площадей поперечных сечений отдельных волокон), тем она сильнее. Например, при мышечной *гипертрофии* ее сила и толщина волокон возрастают в одинаковой степени.

В пересчете на единицу площади поперечного сечения (1 см^2) поперечнополосатые мышцы млекопитающих обычно развивают максимальную силу более 40 Н, тогда как мышцы лягушки – лишь около 30 Н.

Мышечная сила зависит не только от активирующего влияния центральной нервной системы (см. с. 78), но и в очень высокой степени от внешних механических условий работы мышцы.

Ауксотоническое и изометрическое сокращения. В организме человека скелетные мышцы передают силу частям скелета посредством упругих, отчасти растяжимых структур – сухожилий. Во время развития силы у мышцы есть тенденция укоротиться, а следовательно, растянуть и напрячь упругие структуры, прикрепляющие ее к скелету. Мышечное сокращение, при котором длина мышцы уменьшается по мере увеличения развиваемой ею силы, называется **ауксотоническим**. Максимальная сила при ауксотонических экспериментальных условиях (с растяжимой упругой связью между мышцей и датчиком силы) называется **максимумом ауксотонического сокращения**. Она гораздо меньше силы, развиваемой мышцей при постоянной длине, т.е. при **изометрическом сокращении**. Для его экспериментального исследования мышцу в расслабленном состоянии (в покое) закрепляют с обоих концов, чтобы во время активации и измерения напряжения она не могла укорачиваться. Однако даже в этих условиях сократительные элементы мышечных волокон (миозиновые головки) передают силу сухожилиям или регистрирующему устройству только через упругие внутримышечные структуры. Они входят в состав поперечных мостиков [10] (рис. 4.3), актиновых нитей, Z-пластинок и сухожильно-мышечных соедине-

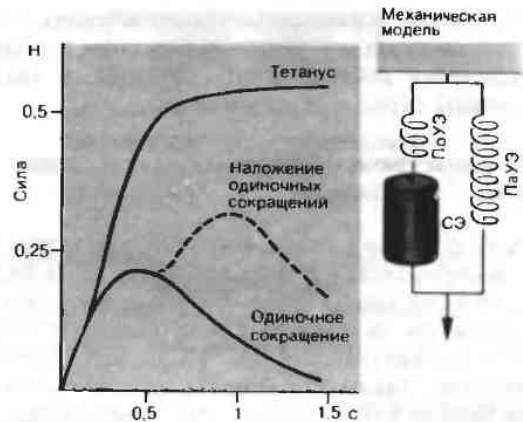


Рис. 4.10. Суммация и слияние одиночных сокращений при ритмическом раздражении мышцы лягушки (0°C). Интервалы между стимулами составляли 500 мс при наложении сокращений и 50 мс при гладком тетанусе (по [3] с изменениями). Справа: механическая модель мышцы; СЭ – сократительный элемент, ПаУЭ – параллельный упругий элемент; ПоУЭ – последовательный упругий элемент

ний. Упрощенно мышцу можно представить как систему сократительных (СЭ) и упругих (УЭ) элементов, последовательно соединенных друг с другом. Такая механическая модель показана на рис. 4.10. Во время активации СЭ укорачиваются (ауксотонически) примерно на 1%, растягивая последовательно соединенные с ними УЭ; измеряется именно сила этого растяжения.

Одиночное сокращение, суперпозиция сокращений, тетанус. В изометрических условиях одиночный стимул вызывает быстрый рост сократительного напряжения, которое вскоре снова падает (одиночное изометрическое сокращение, рис. 4.10; ср. с. 76 и рис. 4.8). Если до полного расслабления мышцу снова стимулировать, второе сокращение накладывается на первое, и общее напряжение увеличивается (*механическая суммация*). При подаче стимулов с короткими интервалами одиночные сокращения сливаются в тетанус (рис. 4.10, ср. с. 76). До сих пор нет общепризнанной теории, объясняющей, почему напряжение, развиваемое при тетанусе, или суперпозиции сокращений, гораздо больше, чем при одиночном сокращении. Во время кратковременной активации мышцы в начале одиночного сокращения в поперечных мостиках между нитями актина и миозина возникает упругое напряжение. Однако недавно было показано, что такой активации недостаточно для прикрепления всех мостиков. Когда она более длительная, обеспечиваемая ритмической стимуляцией (например, при тетанусе), их прикрепляется больше. Количество поперечных мостиков, связывающих актиновые и миозиновые филаменты (а

следовательно, и развиваемая мышцей сила), согласно теории скользящих нитей, зависит от степени перекрывания толстых и тонких нитей, а значит, и от длины саркомера или мышцы.

Сила изометрического сокращения и длина мышцы

Расслабленная мышца, сохраняющая «длину покоя» за счет фиксации обоих концов, не развивает силу, которая передавалась бы на датчик. Однако если потянуть за один ее конец (рис. 4.11), чтобы волокна растянулись, в ней возникает пассивное напряжение. Таким образом, мышца в состоянии покоя упруга, хотя в отличие от полоски резины ее напряжение не возрастает при растяжении линейно. Построив график зависимости силы от длины в прямоугольной системе координат, получим так называемую **кривую напряжения покоя**. Ее наклон тем круче, чем больше растянута мышца (кривая *a* на рис. 4.11). Следовательно, модуль упругости покоящейся мышцы с растяжением возрастает. Эта упругость обусловлена главным образом растяжимыми структурами, расположенными параллельно сократительным миофибриллам (отсюда термин «*параллельная упругость*»). К ним относятся покрывающая мышечное волокно сарколемма, продольная система саркоплазматического ретикулула, соединительнотканнные образования между волокнами. В отличие от них миофибриллы в расслабленном состоянии практически не оказывают сопротивления растяжению; актиновые и миозиновые нити, не связанные поперечными мостиками, легко скользят относительно друг друга.

Степень предварительного растяжения определяет величину не только пассивного упругого напряжения покоящейся мышцы, но и дополнительной силы, которую она может развить в случае активации при данной исходной длине. Этот изометрический прирост силы суммируется с пассивным напряжением; пиковое усилие при таких условиях называется **максимумом изометрического сокращения**. Пассивные упругие силы растянутых продольных трубочек и сарколеммы суммируются с активными сократительными силами миофибрилл, поскольку эти структуры располагаются параллельно, как показано на механической модели (рис. 4.10, *справа*). График сила – длина, т. е. зависимость максимумов изометрического сокращения мышцы или саркомера от длины, при которой они измерялись, называется **кривой изометрических максимумов** (кривая *b* на рис. 4.11). Чтобы определить соотношение между активной сократительной силой и длиной мышцы или саркомера, нужно вычесть из этих максимумов пассивные напряжения. У результирующей кривой (рис. 4.12) будет характеристический максимум при длине мышцы, примерно соот-

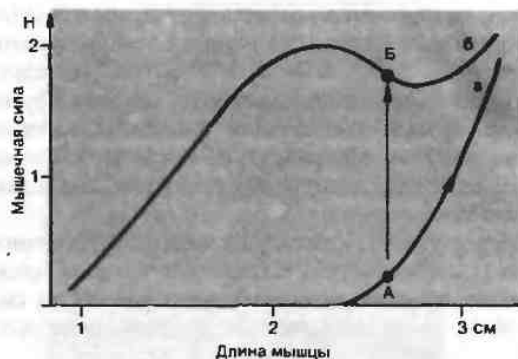


Рис. 4.11. Соотношение между силой и длиной мышцы: *a* — кривая пассивного напряжения; *b* — кривая изометрических максимумов. Общая сила, развиваемая при данном предварительном растяжении (Б), складывается из пассивного напряжения (А) и активной сократительной силы (Б–А). *Вверху*: схема экспериментальной установки для регистрации изометрического напряжения. Мышца лягушки при длине покоя ($l_0 \approx 2,3$) закреплена между динамометром (снизу) и фиксированной консолью, которую можно перемещать по вертикали, растягивая мышцу или устраняя ее растяжение ($< l_0$). Свободно висящая мышца перед развитием изометрического напряжения укорачивается до определенной длины ($< l_0$)

ветствующей состоянию покоя, когда длина саркомера составляет 2,0–2,2 мкм. При ее уменьшении сила снижается из-за того, что актиновая и миозиновая нити начинают мешать друг другу, а также из-за нарушения электромеханического сопряжения при укорочении мышцы. Эти факторы не позволяют большинству мышц укорачиваться до менее 50–70% их длины в покое (см. точку пересечения кривой изометрических максимумов с осью абсцисс на рис. 4.11). Когда мышечные волокна растянуты до большей, чем в покое, длины, сила сокращения уменьшается вследствие того, что нити актина при этом вытянуты из миозиновых пучков. Так, при длине саркомера 2,9 мкм миофибриллы могут развить лишь около 50% максимальной силы, так как зона перекрывания миозиновых и актиновых нитей примерно вдвое меньше, чем в покое, и только

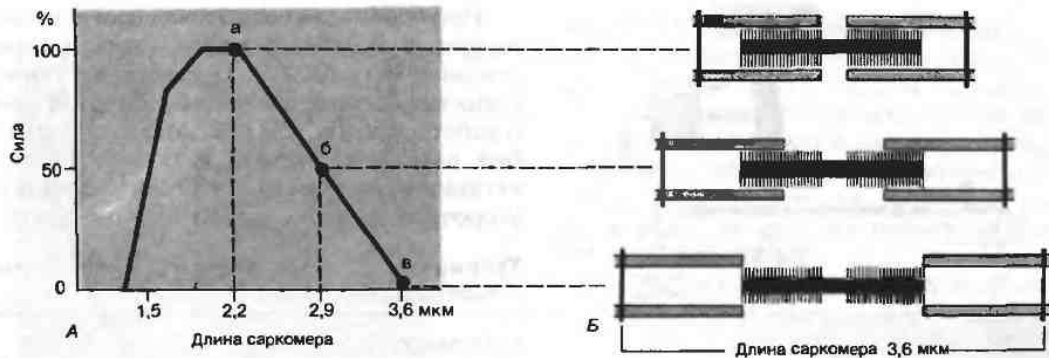


Рис. 4.12. Соотношение между силой сокращения, длиной саркомера и степенью перекрытия миофиламентов. *Слева:* максимальная изометрическая сила, развиваемая во время тетануса при разной длине саркомера; сила показана в процентах максимальной, развиваемой при длине мышечного волокна в состоянии покоя (т. е. при длине саркомера 2,2 мкм). *Справа:* перекрытие миозиновых и актиновых нитей при длине саркомера 2,2, 2,9 и 3,6 мкм (по [7] с изменениями)

половина головок миозина может прикрепиться к актину. Динамическое сопротивление растяжению, обусловленное упругостью поперечных мостиков («мгновенная жесткость» по Хаксли [9]), при этом также уменьшается вдвое. При длине саркомера более 3,6 мкм кривые напряжения покоя и изометрических максимумов совпадают (рис. 4.11): миофибриллы не способны развивать активную силу, поскольку актиновые и миозиновые нити не перекрываются. Эти механические опыты подтверждают высказанное сначала чисто теоретически предположение о том, что мышечная сила представляет собой результат взаимодействия актиновых и миозиновых филаментов (т. е. образования между ними поперечных мостиков) [7].

Соотношение между нагрузкой и укорочением мышцы

Изометрическое сокращение — это укорочение мышцы при постоянном напряжении или нагрузке. Для его регистрации изолированную мышцу в состоянии покоя подвешивают, закрепив один из ее концов в держателе. Другой ее конец соединяют с грузом (рис. 4.13), величина перемещения которого пропорциональна ее укорочению. Груз пассивно растягивает покоящуюся мышцу. Соотношение между растягивающей ее силой (нагрузкой) и степенью растяжения можно представить графически в виде *кривой напряжения покоя* (кривая *a* на рис. 4.13; см. также рис. 4.11). Если такую нагруженную, предварительно растянутую мышцу «тетанически» раздражать, она **изотонически** сокращается, т. е., поддерживая постоянное напряжение, укорачивается, поднимает груз и таким образом выполняет механическую работу (произведение груза на расстояние). Степень укорочения (расстояние) тем меньше, чем больше груз, и длина максимально сократившейся мышцы характерным образом от

него зависит; их связь описывает **кривая изотонических максимумов** (кривая *e* на рис. 4.13). Чтобы исследовать зависимость расстояния, на которое поднимается груз, от его веса, исключив эффект предварительного растяжения, рассмотрим еще одну форму сокращения.

Сокращение с запаздывающей нагрузкой. Предварительное растяжение мышцы грузом можно предотвратить, поддерживая его или фиксируя положение стрелки перед сокращением с помощью ограничительного винта (рис. 4.13). В этом случае при тетаническом раздражении мышца сначала сокращается изометрически, сохраняя начальную длину по мере развития напряжения, достаточного для удержания груза. Затем следует изотоническое сокращение, поднимающее груз с силой, эквивалентной действующей на него силе тяжести. Расстояние, на которое поднимется груз, будет тем больше, чем он меньше, т. е. длина максимально сократившейся мышцы при легком грузе меньше, чем при тяжелом. При построении графика зависимости длины от напряжения в системе прямоугольных координат, когда по оси абсцисс откладывают конечную длину, а по оси ординат — нагрузку (или мышечное напряжение, или силу), получается **кривая максимумов сокращения с запаздывающей нагрузкой** (кривая *b* на рис. 4.13), которая проходит значительно выше кривой изотонических максимумов (*e*) и почти совпадает с кривой изометрических максимумов (кривая *b* на рис. 4.11). Близкое соответствие между изометрическими максимумами и максимумами сокращения с запаздывающей нагрузкой не случайно: ведь во втором случае саркомеры нагруженной мышцы могут укорачиваться только до длины, при которой ее максимальная (изометрически возможная) сила по крайней мере равна противодействующему весу груза.

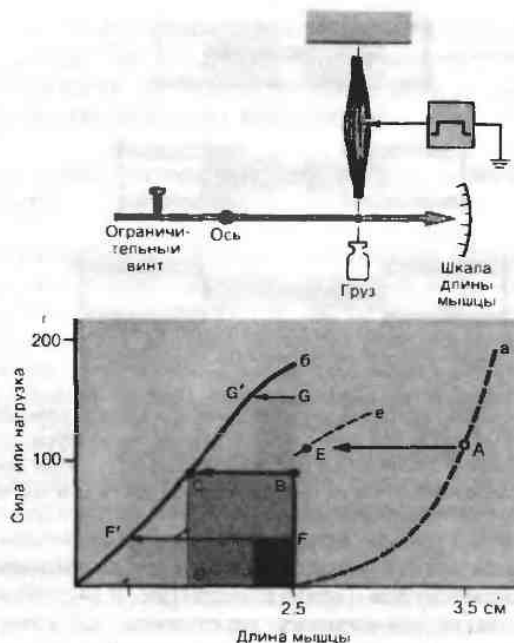


Рис. 4.13. Соотношение между нагрузкой и укорочением. Мышца лягушки в состоянии покоя (начальная длина $l_0 = 2,5$ см) пассивно удлиняется при увеличении нагрузки (а – кривая напряжения покоя); ОА – растяжение, вызываемое грузом 120 г. АЕ: при изотоническом сокращении во время тетанического раздражения мышцы с грузом 120 г укорачивается до длины, отражаемой кривой изотонических максимумов (е). ОВС: изотоническое тетаническое сокращение с запаздывающей нагрузкой (90 г) складывается из начального изометрического нарастания напряжения (ОВ) с последующим изотоническим укорочением, во время которого груз поднимается на 0,6 см (ВС), совершенная работа соответствует площади ОВСД. Серые прямоугольники (ОГГ' и ОФФ') соответствуют мышечной работе при нагрузках 160 и 30 г. Груз 30 г прошел расстояние $F - F'$; груз 160 г – $G - G'$. б – кривая максимумов изотонического сокращения с запаздывающей нагрузкой. *Вверху:* экспериментальная установка для регистрации сокращения с запаздывающей нагрузкой или (без ограничительного винта) изотонического сокращения

Мышечная работа, выполняемая при тетаническом сокращении с запаздывающей нагрузкой, равна произведению расстояния (укорочения мышцы) на вес груза; на графике длина/напряжение (рис. 4.13) она представлена площадью четырехугольника, стороны которого соответствуют развиваемой силе и величине укорочения. Из рис. 4.13 следует, что при умеренной нагрузке (площадь ОВСД) работа больше, чем при очень большой или очень маленькой (серые прямоугольники). Работа становится нулевой, если нагрузка равна максимальной изометрической силе или если мышца укорачивается без нагрузки.

При одиночном сокращении соотношение между нагрузкой и работой очень близко к только что описанному (табл. 4.5). Однако при одиночных сокращениях с запаздывающей нагрузкой расстояние и работа меньше, чем при тетанусах с запаздывающей нагрузкой, так как в первом случае период активации слишком мал, чтобы произошло такое же укорочение мышцы, как во время тетануса.

Таблица 4.5. Влияние нагрузки на величину укорочения и производимую работу

Нагрузка, г	3	5	9
Укорочение, см	0,5	0,36	0,12
Работа, г·см	1,5	1,8	1,1
Длительность сокращения, с	0,55	0,48	0,4

Данные для одиночных изотонических сокращений с запаздывающей нагрузкой портняжной мышцы лягушки длиной 3 см при 0 °С. Сила изометрического сокращения 0,12 Н (см. [16]).

Соотношение между скоростью сокращения и силой (нагрузкой)

При изотонической тетанической активации мышцы от нагрузки зависит не только величина укорочения, но и его скорость; чем меньше нагрузка, тем больше укорочение в единицу времени (рис. 4.14). Ненагруженная мышца укорачивается с максимальной скоростью, зависящей от типа мышечных волокон.

Максимальная (без нагрузки) скорость укорочения саркомера равна максимальной скорости скольжения актиновых и миозиновых нитей относительно друг друга. Чем быстрее поперечные мостики расцепляются АТФ и взаимодействуют с актином, тем выше скорость этого элементарного скольжения. В медленных волокнах (типа I), например в поздних мышцах, у миозина низкая АТФазная активность, и по составу он отличается от миозина с высокой АТФазной активностью в быстрых волокнах (типов IIА и IIВ), обеспечивающих главным образом движения. Недавно было показано, что быстрые волокна могут превращаться в медленные. Буллер и Экклз перерезали аксоны мотонейронов быстрой мышцы и медленной и реимплантировали их, меняя местами. Через несколько недель, когда устанавливалась перекрестная иннервация, быстрая мышца стала сокращаться медленно, а медленная – быстро. Поскольку саркомеры располагаются в миофибриллах последовательно, их укорочения суммируются, так что при одной и той же скорости укорочения саркомера длинная мышца будет сокращаться быстрее, чем короткая. Например, портняжная мышца лягушки сокращается со скоростью всего лишь 0,2 м/с (примерно 10 длин мышцы в 1 с), причем каждый саркомер длиной около 2 мкм укорачивается до 1,6 мкм за 20 мс. Мышцы руки человека, которые гораздо длиннее, укорачиваются со скоростью 8 м/с.

Как показывает рис. 4.14, скорость сокращения гиперболически снижается с увеличением нагрузки (соотношение сила/скорость по Хиллу) и достигает примерно 1/5 максимально возможной (наблюдае-

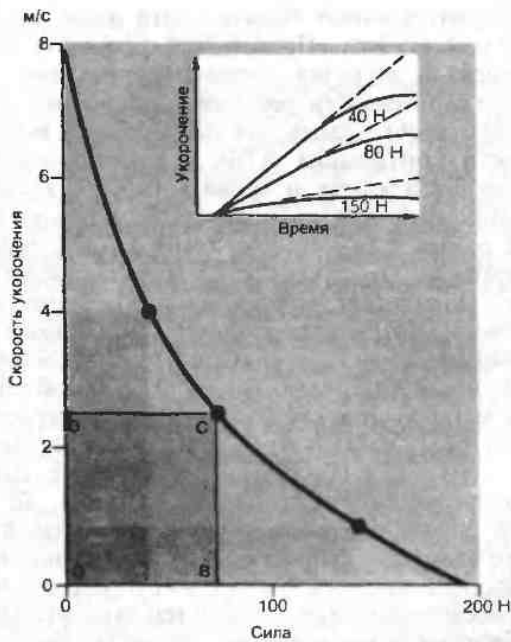


Рис. 4.14. Соотношение между силой и скоростью сокращения. По оси ординат — скорость укорочения мышцы руки человека. По оси абсцисс — мышечная сила, которая требуется для удержания нагрузки. Площадь OBCD соответствует оптимальной механической мощности при скорости сокращения 2,5 м/с. Светло-серые прямоугольники — мощности при нагрузках 4 и 14 кг (по [20] с изменениями). На *врезке* — временной ход изотонического сокращения с запаздывающей нагрузкой (4, 8 и 15 кг). Прерывистыми линиями показан наклон кривых, соответствующий скорости укорочения

мой без нагрузки), когда нагрузка равна половине максимальной силы, развиваемой в изометрических условиях. Если нагрузка совпадает с этой силой, мышца вообще не укорачивается, а при еще большей нагрузке растягивается (на этом основано тормозящее действие мышц при ходьбе под гору).

Поскольку сила, которую должна развивать мышца при укорочении, равна нагрузке, соотношение, описанное Хиллом (см. выше), предполагает соответствующее соотношение между этой силой и скоростью укорочения. Быстро укорачиваясь, мышца развивает меньшую силу, чем при медленном укорочении или после предварительного растяжения. Этим объясняется тот общезвестный факт, что быстрые «легкие» движения возможны, только если не требуется большая их сила, т.е. когда мышцы не нагружены (свободно двигаются), и, наоборот, максимальная мышечная сила требует медленных движений, например при передвигании крупных предметов. Большой вес можно поднять или столкнуть с места (если это вообще осуществимо) только очень медленно. Это вполне совместимо со способностью человека произвольно ме-

нять скорость мышечного сокращения. Например, когда *все* волокна мышцы участвуют в поднимании груза, *относительная* нагрузка на каждое активное волокно меньше и, следовательно, скорость их сокращения больше, чем в том случае, когда активна лишь *часть* волокон. Таким образом, можно увеличить скорость укорочения мышцы при одной и той же нагрузке за счет вовлечения дополнительных двигательных единиц.

Мощность мышцы равна произведению развиваемой ею силы на скорость укорочения. Например, максимальная мощность (200 Вт) мышцы нашей руки (рис. 4.14) будет достигнута при скорости сокращения 2,5 м/с. На графике мощность представлена площадью прямоугольника, стороны которого соответствуют силе и скорости. Можно видеть, что мощность выше при умеренных нагрузках (площадь OBCD) и скоростях сокращения, чем в экстремальных условиях (светло-серые прямоугольники). Этот принцип мы применяем на практике, подбирая при езде на велосипеде подходящую передачу или двигаясь зигзагами при подъеме в гору.

4.4. Энергетика мышц

Теплота, выделяемая мышцей, и превращение энергии. Во время активации мышцы повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ведет к сокращению и к усиленному расщеплению АТФ; при этом интенсивность метаболизма мышцы возрастает в 100–1000 раз. Согласно первому началу термодинамики (закону сохранения энергии), химическая энергия, высвобождаемая в мышце, должна быть равна сумме механической энергии (мышечной работы) и теплообразования. Даже в отсутствие физически измеримой работы (например, во время устойчивого изометрического тетануса) происходит непрерывное преобразование химической энергии в тепловую (**теплота изометрического сокращения**) со скоростью, пропорциональной длительности тетануса и развиваемому напряжению. Даже изометрическое сокращение сопровождается непрерывной циклической активностью поперечных миозиновых мостиков, и «внутренняя» работа, связанная с расщеплением АТФ и теплообразованием, при этом значительна. Недаром даже такая «пассивная деятельность», как «стойка смирно», утомительна. Когда мышца поднимает груз, совершая «внешнюю» работу, расщепляется дополнительное количество АТФ. При этом усиление интенсивности метаболизма пропорционально выполненной работе (эффект Фенна).

Коэффициент полезного действия. Гидролиз одного моля АТФ дает примерно 48 кДж энергии. Однако лишь около 40–50% ее превращается в механическую энергию работы, а остальные 50–60% рас-

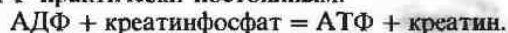
сеиваются в виде тепла при запуске (начальная теплота) и во время сокращения мышцы, температура которой при этом несколько повышается. Таким образом, к. п. д. элементарного преобразования АТФ в миофибриллах составляет примерно 40–50%. Однако в естественных условиях механический к. п. д. мышц обычно гораздо ниже – около 20–30%, так как во время сокращения и после него процессы, требующие затрат энергии, идут и вне миофибрилл. Эти процессы, например работа ионных насосов и окислительная регенерация АТФ, сопровождаются значительным теплообразованием (теплота восстановления). Чем больше совершенная работа, тем больше образуется тепла и расходуется энергоресурсов (углеводов и жиров) и кислорода. Такая закономерность, кстати, объясняет усталость, усиленное потоотделение и одышку при подъеме в гору, но не при спуске.

Энергетический метаболизм. Во время продолжительной равномерной мышечной активности происходит аэробная регенерация АТФ, главным образом за счет окислительного фосфорилирования. Необходимая для этого энергия выделяется в результате окисления углеводов или жиров. Вся система находится в состоянии динамического равновесия, при котором скорости образования и расщепления АТФ равны, так что внутриклеточные концентрации АТФ (≈ 5 мМ) и креатинфосфата (≈ 30 мМ) постоянны. При продолжительных спортивных нагрузках скорость расщепления АТФ в мышцах, от которой непосредственно зависит их мощность, часто в 100 или даже в 1000 раз больше, чем в состоянии покоя. Устойчивое состояние, а следовательно, и продолжительная нагрузка возможны, только если скорость ресинтеза АТФ в результате окислительного фосфорилирования возрастает параллельно его расходу. При этом потребление O_2 мышечной тканью увеличивается в 50–100 раз по сравнению с состоянием покоя, потому что для образования 1 моля АТФ требуется примерно 1/6 моля O_2 . Соответственно повышается и скорость расщепления гликогена в мышце. Интенсивность ее работы может ограничиваться активностью митохондриальных ферментов, определяющей скорость окислительного расщепления глюкозы; эта активность достигает предела, например во время бега хорошо тренированного стайера со скоростью 6 м/с [3].

Предел, характерный для продолжительной работы, может быть превзойден при кратковременном усилии (например, при финальном спурте во время соревнований по бегу) за счет расщепления дополнительного количества гликогена анаэробным путем, т. е. посредством гликолиза (табл. 4.1). При этом АТФ образуется в 2–3 раза быстрее, а механическая энергия мышцы в 2–3 раза выше, чем при длительной работе, обеспечиваемой аэробными механизмами.

Спринтер может бежать почти вдвое быстрее (≈ 10 м/с) стайера. Предельное время для такой повышенной нагрузки составляет примерно 30 с из-за ограниченности ресурсов анаэробного метаболизма, необходимых для поддержания высокой скорости образования АТФ, а также вследствие накопления в клетке и крови молочной кислоты, образующейся при гидролизе АТФ; в конечном итоге развивается метаболический ацидоз, ограничивающий работоспособность и вызывающий утомление. Применение метода ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопии) теперь позволяет проследить *in situ* за связанными с утомлением изменениями внутриклеточного pH и накоплением таких метаболитов, как фосфат и АДФ в сердечной и скелетной мускулатуре. Анаэробные процессы необходимы для обеспечения энергией не только кратковременного экстремального усилия, но и в начале продолжительной мышечной работы, потому что адаптация скорости окисления (и гликолиза) к возросшей нагрузке требует некоторого времени. Равновесное состояние, когда путем окислительного фосфорилирования в единицу времени образуется столько же АТФ, сколько расщепляется АТФазой, наступает только через 0,5–2 мин («второе дыхание»).

До достижения этого динамического равновесия АТФ ресинтезируется по реакции Ломана из АДФ и креатинфосфата (табл. 4.1) со скоростью, позволяющей поддерживать внутриклеточный уровень АТФ практически постоянным:



В результате внутриклеточный уровень креатинфосфата падает до тех пор, пока скорость аэробного образования АТФ не вырастет настолько, что будет удовлетворять текущие потребности мышцы. Запас креатинфосфата обычно не пополняется до тех пор, пока не закончится сокращение и реакция Ломана не пойдет в обратном направлении; в первые минуты покоя требуемый для этого АТФ обеспечивается окислительным фосфорилированием, т. е. реакциями с потреблением O_2 . В результате, согласно Хиллу, покрывается кислородная задолженность (кислородный долг), которая, по Уилки, приблизительно соответствует количеству энергии, полученному анаэробным путем в начале или во время работы мышцы и еще не компенсированному за счет аэробного синтеза АТФ [3]. Кислородная задолженность, целиком обусловленная (анаэробным) гидролизом креатинфосфата, может достигать 4 л; образование энергии путем гликолиза во время предельного физического усилия (см. выше) способно увеличить ее до 20 л, поскольку для удаления образовавшейся и поступившей в кровь (до 1,5 г/л) молочной кислоты необходим O_2 . Часть лактата окисляется в миокарде, а некоторое его количество (преимущественно в печени) используется для синтеза гликогена.

4.5. Гладкая мышца

У гладкомышечных клеток веретеновидная форма, длина примерно 50–400 мкм и толщина 2–10 мкм. Соединенные особыми межклеточными контактами (десмосомами), они образуют сеть с вплетенными в нее коллагеновыми волокнами. Из-за нерегулярного распределения миофиловых и актиновых нитей эти клетки лишены поперечной полосатости, характерной для сердечной и скелетной мускулатуры. Они также укорачиваются за счет скольжения миофиламентов относительно друг друга, но скорости скольжения и расщепления АТФ здесь в 100–1000 раз ниже, чем в поперечнополосатых мышцах. В связи с этим гладкие мышцы особенно хорошо приспособлены для длительного устойчивого сокращения, не приводящего к утомлению и значительным энергозатратам. Сократительное напряжение на единицу площади поперечного сечения у гладких и скелетных мышц часто одинаково (30–40 Н/см²), и при длительном сокращении они могут удерживать одинаковую нагрузку. Однако энергия, расходуемая при этом гладкой мышцей, если оценивать по потреблению O₂, в 100–500 раз меньше [18].

Гладкие мышцы с миогенной (спонтанной) активностью. Во многих гладких мышцах кишечника (например, толстой кишки) одиночное сокращение, вызванное потенциалом действия, продолжается несколько секунд (рис. 4.15). Следовательно, сокращения с интервалом менее 2 с накладываются друг на друга, а при частоте выше 1 Гц сливаются в более или менее гладкий тетанус (тетанообразный «тонус»), который отличается от тетануса поперечнополосатых мышц только низкой частотой сливающихся одиночных сокращений и необходимых для этого потенциалов действия. Природа такого «тонуса» миогенная; в отличие от скелетной мускулатуры гладкие мышцы кишечника, мочевого пузыря, желудка и матки способны к спонтанным тетанообразным сокращениям после изоляции и денервации и даже при блокаде нейронов интрамуральных ганглиев. Следовательно, их потенциалы действия не обусловлены передачей к мышце нервных импульсов, т.е. у них не нейрогенное, а миогенное происхождение (как в сердце).

Миогенное возбуждение возникает в клетках-ритмоводителях (пейсмекерах), идентичных другим мышечным клеткам по структуре, но отличающихся электрофизиологическими свойствами. Препотенциалы, или пейсмекерные потенциалы, деполяризуют их мембрану до порогового уровня, вызывая потенциал действия. Из-за поступления в клетку катионов (главным образом Ca²⁺) мембрана деполяризуется до нулевого уровня и даже на несколько миллисекунд меняет полярность до +20 мВ. За

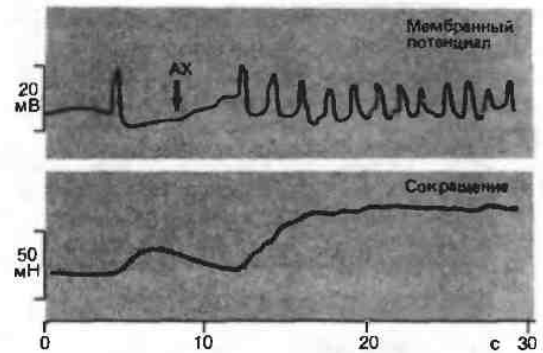


Рис. 4.15. Спонтанный потенциал действия (верхняя запись) вызывает в изолированной мышце толстой кишки одиночное сокращение. Обработка ацетилхолином (стрелка) повышает частоту потенциалов действия, так что одиночные сокращения сливаются в тетанус. Нижняя запись – временной ход мышечного напряжения (по [5])

реполяризацией следует новый препотенциал, обеспечивающий генерирование следующего потенциала действия. Интервал между потенциалами действия пейсмекера зависит как от скорости деполяризации, вызываемой препотенциалами, так и от разницы между исходным мембранным и пороговым потенциалами. В опыте, представленном на рис. 4.15, исходный потенциал высок (примерно от –50 до –70 мВ) и частота «разрядов» низка. При нанесении на этот препарат мышцы толстой кишки (ср. с. 355) ацетилхолина пейсмекерные клетки деполяризуются до околопорогового уровня, и частота потенциалов действия возрастает. Вызываемые ими сокращения сливаются до почти гладкого тетануса. Чем выше частота потенциалов действия, тем слитнее тетанус и тем сильнее сокращение, возникающее в результате суммации одиночных сокращений. И напротив, нанесение на тот же препарат *норадреналина* гиперполяризует мембрану и в результате снижает частоту потенциалов действия и величину тонуса. Таковы механизмы модуляции спонтанной активности пейсмекеров вегетативной нервной системой и ее медиаторами.

Возбуждение распространяется по гладкой мышце через особые «щелевые контакты» (нексусы) между плазматическими мембранами сопредельных мышечных клеток. Эти области с низким электрическим сопротивлением обеспечивают электротоническую передачу деполяризации от возбужденных клеток к соседним. Как только местный ток, протекающий через нексус, деполяризует мембрану до порогового уровня, возникает потенциал действия, который в свою очередь вызывает возбуждение в других электротонически сопряженных клетках. Таким образом, активность распространяется по всей мышце со скоростью около 5–10 см/с, и мыш-

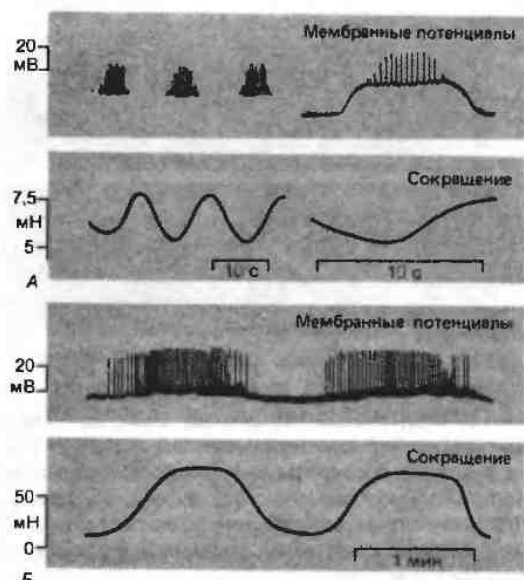


Рис. 4.16. Ритмическая активность гладких мышц. А. Мускулатура привратника желудка; ритмичные волны деполяризации мембраны с накладывающимися на них «залпами спайков» (верхняя запись) вызывает флуктуации тонуса мышцы (нижняя запись). Б. Электрическая активность (верхняя запись) и ритмичные сокращения (нижняя запись) мышцы толстой кишки (по [6] с изменениями)

на ведет себя как единая функциональная единица, почти синхронно воспроизводя активность своего пейсмекера.

Миогенные ритмы. Флуктуации миогенного тонуса с периодами по несколько секунд или минут обусловлены спонтанными изменениями активности пейсмекерных клеток. Когда мембрана такой клетки деполяризована в течение нескольких секунд или минут, возникает разряд потенциалов действия, ведущий к тетаническому сокращению.

Голенхофен [6] различает здесь относительно короткие органоспецифичные и более длительные минутные ритмы («медленные волны»). В гладких мышцах привратника желудка (рис. 4.16, А) эти волны короче и четче, чем в мышцах толстой кишки (рис. 4.16, Б). Пока неясно, обусловлены ли медленные колебания мембранного потенциала (волны деполяризации) ритмичной активностью электрогенного натриевого насоса.

Реакции гладких мышц на растяжение. В отличие от скелетных мышц большинство гладких при растяжении часто ведут себя не как более или менее упругие, а как пластичные или вязкоупругие тела. После начального роста напряжения, обусловленного упругими свойствами, они становятся пластично податливыми; во время этой следующей за растя-

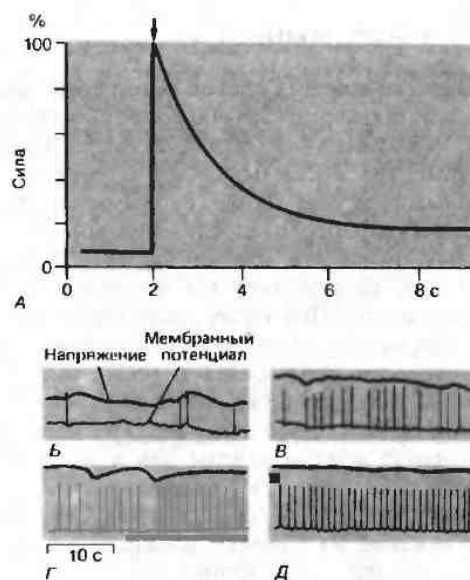


Рис. 4.17. А. Вязкоупругие свойства гладкой мышцы. При растяжении (стрелка) ее напряжение резко возрастает, но затем в результате пластичной или вязкоупругой податливости квазизэкспоненциально падает. Б–Д. Сокращение гладкой мышцы, вызываемое ее растяжением. Записи мембранного потенциала в отдельной клетке (черные линии) и силы, развиваемой полосой мышцы толстой кишки (красные линии) до (Б) и после (В–Д) увеличивающегося пассивного растяжения [5]. Б. Препарат до начала растяжения; одиночные сокращения, следующие за низкочастотными потенциалами действия. В–Д. Растяжение вызывает разряды потенциалов действия; одиночные сокращения сливаются, образуя зубчатый (В, Г) или гладкий (Д) тетанус

жением фазы напряжение сначала быстро, а затем медленнее падает (рис. 4.17). Благодаря своей пластичности гладкая мышца может быть полностью расслаблена как в укороченном, так и в растянутом состоянии. Например, пластичность мочевого пузыря по мере его наполнения предотвращает избыточный рост внутрипузырного давления.

Во многих случаях сильное растяжение ведет к активации сокращения (рис. 4.17), накладывающегося на только что описанный пассивный процесс. Оно обусловлено нарастающей при растяжении мышцы деполяризацией пейсмекерных клеток, которая повышает частоту потенциалов действия. Как говорилось выше, повышение частоты разряда усиливает сокращение. Сокращение, активируемое растяжением, играет важную роль в ауторегуляции тонуса артериол (с. 528), а также обеспечивает автоматическое опорожнение наполняющегося мочевого пузыря в тех случаях, когда нервная регуляция этого процесса отсутствует в результате повреждения спинного мозга.

Гладкие мышцы, не обладающие спонтанной активностью. У гладких мышц артерий, семенных протоков, радужки, а также у ресничных мышц спонтанная активность обычно слабая или ее вообще нет. В отличие от мышц кишечника природа их активности часто не миогенная, а нейрогенная, т. е. обусловлена импульсами, которые поступают к этим мышцам по вегетативным нервам. Такие особенности обусловлены структурной организацией их ткани. Хотя клетки в ней электрически связаны нексусами, многие из них образуют прямые синаптические контакты с иннервирующими их аксонами (ср. с. 351). Медиаторы, высвобождаемые при поступлении нервного импульса, достигают путем диффузии эффекторных клеток и активируют их. При этом в мышечных клетках, например артериол или семенных протоков, возникают нейрогенные препотенциалы, за которыми следуют потенциалы действия, вызывающие тетанообразное сокращение. Нанесенный прямо на изолированную мышцу сосуда норадреналин вызывает стойкое сокращение (*контрактуру*): мембрана клетки (исключение — гладкие мышцы легочных и ушных артерий) деполяризуется на весь период действия этого медиатора.

Электромеханическое сопряжение. Возбуждение гладкомышечных клеток вызывает либо увеличение входа Ca^{2+} через потенциалзависимые кальциевые каналы клеточной мембраны, либо высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула под влиянием внутриклеточного «второго посредника» инозитолтрифосфата. В обоих случаях повышается концентрация Ca^{2+} в саркоплазме и, следовательно, активируются сократительные структуры. Подобно сердечной и скелетной мускулатуре, гладкие мышцы всегда расслабляются при падении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ниже 10^{-7} М. Однако их расслабление происходит гораздо медленнее, поскольку скорость поглощения ионов Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулом или удаления их через клеточную мембрану здесь ниже. Удаление Ca^{2+} приводит к расщеплению фосфатазой функционально важной фосфатной группы миозина. Его дефосфорилированные головки теряют способность образовывать поперечные мостики с актином. В начале сокращения ионы Ca^{2+} , высвобожденные из саркоплазматического ретикула, активируют при участии Ca^{2+} -связывающего белка кальмодулина особый фермент — киназу легких цепей миозина, переносящий фосфатную группу с АТФ на миозин. Такое фосфорилирование запускает взаимодействие актина с миозином, а значит, и сокращение. Пока неясно, участвуют ли в регуляции сокращения гладкой мышцы другие кальциевые «переключатели». Не выяснено также, каким образом образующиеся в гладкомышечных клетках цАМФ и цГМФ вызывают

понижение их тонуса. Возможно, цАМФ ингибирует активность киназы легких цепей миозина или усиливает поглощение Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулом. С другой стороны, вполне вероятна роль цГМФ как внутриклеточного посредника в расслаблении гладких мышц сосудов, которое индуцируется расслабляющим фактором эндотелия [3].

4.6. Литература

Учебники и руководства

1. Hasselbach W. Muskel. In: Gauer O.H., Kramer K., Jung R. (eds.). Physiologie des Menschen, vol. 4, Muskel. München — Berlin — Wien, Urban u. Schwarzenberg, 1975.
2. Peachey L. D., Adrian R. H., Geiger S. R. (eds.). Handbook of Physiology, Section 10. Skeletal Muscle, American Physiol. Soc. Bethesda, 1983.
- 2a. Rüegg J. C. Calcium in Muscle Activation, Berlin — Heidelberg — New York, Springer, 1986. Corrected second printing 1988.
3. Wilkie D. R. Muscle. Second edition, London, Edward Arnold Limited, 1976.

Оригинальные статьи и обзоры

4. Blinks J. R., Rüdel R., Taylor S. R. Calcium transients in isolated amphibian skeletal muscle fibres. Detection with aequorin. J. Physiol., 277, 291 — 323 (1978).
5. Bühlring E., Brading A. F., Jones A. W., Tomita T. Smooth Muscle, London, Edward Arnold, 1970.
6. Golenhofen K. Die myogene Basis der glattmuskulären Motorik. Klin. Wschr., 56, 241 — 244 (1978).
7. Gordon A. M., Huxley A. F., Julian F. J. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres, J. Physiol. (Lond.), 184, 170 (1966).
8. Hasselbach W., Makinose J. Über den Mechanismus des Calciumtransports durch die Membranen des sarkoplasmatischen Reticulums, Biochem. Z., 339, 94 (1963).
9. Huxley A. F., Taylor R. E. Local activation of striated muscle fibres, J. Physiol. (Lond.), 144, 426 (1958).
10. Huxley A. F. Muscular contraction, J. Physiol., 243, 1 — 43 (1974).
11. Huxley H. E., Hanson J. Changes in the cross-striation of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation, Nature, 173, 973 (1954).
12. Huxley H. E. The mechanism of muscular contraction, Science, 164, 1356 (1969).
13. Huxley H. E. Structural changes in the actin and myosin containing filaments during contraction. Cold. Spr. Harb. Symp. Quant. Biol., 37, 361 (1973).
14. Huxley H. E., Simmons R. M., Faruki A. R., Kress M., Bordas J., Koch M. H. J. Msec time resolved change in X-ray reflections from contracting muscle during rapid mechanical transients, recorded using synchrotron radiation. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 78, 2297 (1981).
15. Infante A. A., Davies R. E. Adenosinetriphosphate breakdown during a single isotonic twitch of frog sartorius muscle. Biochem. Biophys. Res. Commun., 9, 410 (1962).
16. Jewell B. R., Wilkie D. R. The mechanical properties of relaxing muscle. J. Physiol. (Lond.), 152, 30 — 47 (1960).
17. Mannherz H. G., Schirmer R. H. Die Molekularbiologie der Bewegung. Chemie in unserer Zeit, 6, 165 — 202 (1970).
18. Rüegg J. C. Smooth muscle tone. Physiol. Rev., 51, 201 (1971).
19. Weber H. H., Portzehl H. The transference of the muscle energy in the contraction cycle. Progr. Biophys. Mol. Biol., 4, 61 (1954).
20. Wilkie D. R. The relation between force and velocity in human muscle. J. Physiol., 110, 249 — 280 (1950).

Глава 5

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

Р. Шмидт, М. Визендангер

5.1. Нервная регуляция позы и движений: общие положения

Нервная регуляция работы скелетных мышц, обсуждавшаяся в гл. 4, т.е. (регуляция запуска и выполнения всех движений), осуществляется **двигательными центрами ЦНС**. Они должны гарантировать строго необходимую степень возбуждения и торможения иннервирующих эти мышцы мотонейронов, чтобы возникающие мышечные сокращения обеспечивали только нужное движение – не больше и не меньше. Однако точное выполнение движений возможно только в случае адекватного исходного положения туловища и конечностей. *Нервная регуляция соответствия позы и движения, их правильного сопряжения* – одна из важнейших функций двигательных центров.

Категории двигательных актов

Рефлекторные движения [9]. Если ущипнуть заднюю конечность децеребрированной (с интактным спинным мозгом) лягушки, она ее отдергивает. Если положить на спину такой лягушки смоченный кислотой кусочек фильтровальной бумаги, он вскоре будет сброшен точным движением ближайшей задней конечности. Подобного рода автоматическую, стереотипную, целенаправленную реакцию организма на стимул физиолог Унгер в 1771 г. назвал **рефлексом**. С разрушением спинного мозга все рефлексы исчезают; следовательно, они требуют активности центральной нервной системы.

Стереотипные реакции часто возникают у интактных животных, включая человека, в ответ на стимулы, поступающие из окружающей среды или из самого организма; речь идет о типе поведения, который в ходе эволюции или индивидуального развития оказался наиболее эффективным ответом на данное раздражение. Всем известно множество примеров **врожденных рефлексов** (безусловных по Павлову) – роговичный, кашлевой, глотательный, реакция отдергивания и т.д., а также рефлексов, приобретенных в течение жизни (условных). Однако в большинстве случаев мы их даже не осознаем. Это – рефлексы, обеспечивающие прохождение и переваривание пищи в желудке и кишечнике, непрерывно приспосабливающие кровообращение и дыхание к текущим потребностям организма, и т.д.

Запрограммированные (автоматические) движения. Децеребрированные собаки способны к ритмичным движениям, например к почесыванию спины задней лапой или локомоции, даже после отключения всех сенсорных входов спинного мозга путем перерезки дорсальных корешков. Следовательно, организация движений не всегда основана на рефлексах. Еще один пример циклического процесса, регулируемого нервной системой даже в отсутствие всяких внешних стимулов, – дыхание. Такие последовательности движений, поддерживаемые ЦНС без внешней стимуляции, называются **«запрограммированными»**, или **автоматическими**. Как показывает пример спинальной лягушки, даже нейронные сети, связанные только со спинным мозгом (*проприоспинальная система*), могут обеспечивать выполнение многих двигательных программ, требующих только первоначального запуска каким-то раздражителем.

После того как была обнаружена способность ЦНС к такой деятельности, быстро получила признание гипотеза, согласно которой движения регулируются в основном программами, а не рефлексами, и представление о **«программной организации» ЦНС** стало общепринятым. Дыхание, ходьба, чесание – все это примеры врожденных программ, к которым в течение жизни индивида добавляется множество приобретенных. Среди последних есть спортивные или профессиональные навыки (гимнастические движения, печатание на машинке и т.п.), становящиеся в результате соответствующей практики почти автоматическими.

В психологии представления о рефлекторном механизме движения положили начало различным теориям поведения, делающим упор на связи стимул – реакция, тогда как на концепции программной организации базируются школы, подчеркивающие независимость действий человека от внешних стимулов (их спонтанность, произвольность, непредсказуемость). Однако переоценка какого-либо одного из этих подходов малопродуктивна. Видимо, лишь сочетание их, признание того, что **центральные программы подвержены влиянию сенсорных обратных связей**, наилучшим образом объясняет накопленные к настоящему времени данные, предоставляя простор дальнейшим экспериментам.

Произвольные и произвольные движения. Терминами «произвольные» и «непроизвольные» осо-

бенно часто описывают движения в клинической практике. При этом имеется в виду, что, по мнению наблюдателя или самого больного, они производятся преднамеренно или непреднамеренно. Наблюдатель основывается на особенностях чужого поведения, больной — на своих личных ощущениях. Если не забывать об ограниченности подобных критериев, эта терминология вполне применима как для практических целей клиницистов, так и для обсуждения работы двигательных систем. Однако за рамками такого использования в медицине или психологии она в принципе неприемлема ввиду научной спорности категорий, основанных на самонаблюдении. То же самое относится к проблеме сознания и свободы воли.

Более и менее автоматические движения. В начале XX в. невролог Хьюлингс Джексон предложил иерархическую классификацию всех движений («действий») — от «наименее» до «наиболее» автоматических. Сегодня применимость этой системы считается ограниченной. При близком рассмотрении оказывается, что «более автоматические» по Джексону движения (например, дыхание или глотание) основаны преимущественно на врожденных центральных программах, тогда как «менее» или «наименее автоматические» главным образом *заучиваются в течение жизни* (например, речь, пение), хотя в процессе практики могут стать почти полностью автоматическими.

Позные и целенаправленные функции. Другой важный момент состоит в том, что значительная часть нашей мышечной деятельности направлена не на осуществление движений во внешней среде, а на принятие и поддержание **позы, положения тела в пространстве**. Без контроля позы со стороны двигательной системы человек беспомощно рухнет на землю, как боксер в нокауте.

Кроме того, двигательная система управляет всеми **целенаправленными движениями** тела во внешнем мире. Они всегда сопровождаются работой и реакциями позных механизмов, идет ли речь о подготовке к движению или о коррекции позы во время или после него. Тесная взаимосвязь между позными и целенаправленными функциями — фундаментальное свойство двигательной системы. Однако в дидактическом плане полезно рассмотреть их по отдельности; смысл этого станет ясен при обсуждении роли и центральной организации различных двигательных центров, одни из которых регулируют в основном позу, а другие — целенаправленные движения (с. 102 и 118).

Локализация и функции двигательных центров

Иерархия и партнерство. Структуры, обеспечивающие нервную регуляцию позы и движения («двигательные центры»), распределены по всей центральной нервной системе — от коры больших полушарий до спинного мозга. Их иерархия совершенно очевидна; это результат постепенной эволю-

ционной адаптации двигательной системы к выполнению все более сложных задач. Филогенетическое развитие происходит путем не столько преобразования уже существующих, сколько формирования добавочных регулирующих механизмов для выполнения новых видов деятельности. Параллельно этому повышается и специализация отдельных двигательных центров. В результате центры регуляции двигательной активности не только составляют элементы иерархической системы, но одновременно и во все возрастающей степени **действуют как партнеры**.

Рис. 5.1 схематически обобщает функции центральной нервной системы в ходе управления позой и движениями. Слева перечислены двигательные центры, справа указан их предполагаемый вклад в результирующий двигательный акт. Чтобы облегчить ориентацию в схеме, сделан упор на ее иерархическую организацию, а некоторые из высших двигательных центров (мозжечок, базальные ганглии, двигательный отдел таламуса) для простоты опущены (их значение будет обсуждаться ниже; рис. 5.2). Скобки у правого столбца разграничивают фазы подготовки и реализации, из которых состоит большинство двигательных актов; слева отмечена важная роль во всех этих фазах сенсорных входов (см. ниже).

Спинальные двигательные системы. В спинном мозге сенсорные афферентные волокна образуют множество связей с мотонейронами, главным образом — через интернейроны. От того, какие связи задействованы, зависит активация или торможение определенных движений. Нейронные цепи, составляющие *рефлекторные дуги*, на которых основаны спинальные рефлексы, представляют собой конкретные анатомические образования. Однако их деятельность в значительной мере управляется другими спинномозговыми или вышележащими центрами, специфически модулирующими прохождение сигналов по тем или иным рефлекторным дугам.

Сам термин «рефлекс» подчеркивает, что каждое рефлекторное движение стереотипно и возникает в результате сенсорного раздражения (см. выше), как бы *отраженного* спинным мозгом¹⁾. Однако такое определение следует расширить с учетом центральной модуляции и тормозных эффектов. Под спинальным рефлексом правильнее понимать изменение нейронной активности, вызываемое спинальными афферентами и приводящее к запуску или торможению движения. Такие рефлексы составляют как бы «библиотеку» **элементарных позных и двигательных программ**, которые могут в широком диапазоне модифицироваться, интегрируясь в преднамеренное движение. Организм использует

¹⁾ Лат. reflexus = отражение, загибание назад. — Прим. ред.

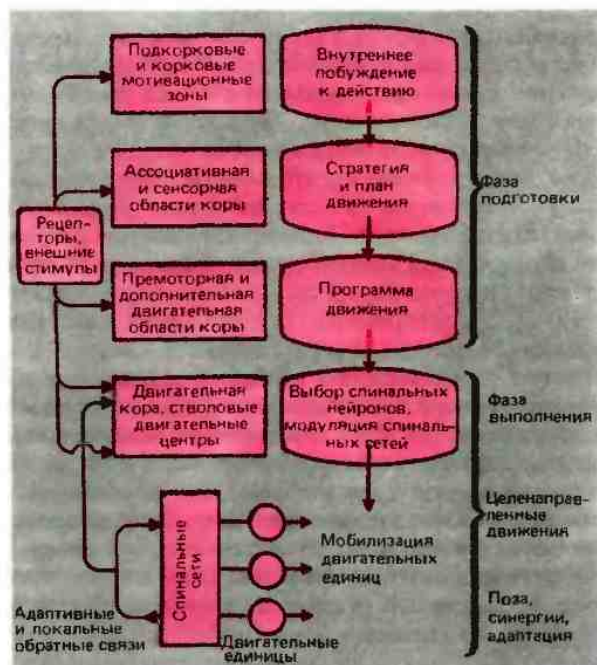


Рис. 5.1. Схема организации двигательной системы. В иерархическом порядке представлены связи между центрами нервной системы, участвующими в регуляции позы и движения. Для упрощения некоторые высшие двигательные центры (мозжечок, базальные ганглии, двигательный отдел таламуса) опущены. Их место в этой системе показано на рис. 5.2 (объяснения в тексте)

нужные программы, не привлекая высших нервных центров к разработке деталей их выполнения.

Высшие двигательные системы. В эту категорию входят все супраспинальные центры, участвующие в двигательной регуляции. Позные функции и их координация с целенаправленными движениями контролируются главным образом структурами ствола мозга, а сами целенаправленные движения требуют участия центров еще более высоких уровней. Как показывает рис. 5.1, **побуждение к действию** (драйв) и **стратегия** движения формируются в подкорковых мотивационных областях и ассоциативной коре, затем преобразуются в *программы движения*, те передаются в спинной мозг, а отсюда к скелетным мышцам для реализации.

Рис. 5.2 дополняет схему рис. 5.1, представляя опущенные ранее двигательные центры, а также поясняя **партнерство двигательных центров** в рамках их иерархии. Ассоциативная, премоторная и моторная зоны коры больших полушарий (левый столбец рис. 5.1) здесь расположены горизонтально справа налево, что указывает на их взаимосвязь, а слева в этом ряду добавлена сенсорная кора. Нервные пути, изображенные розовым и серым, отражают

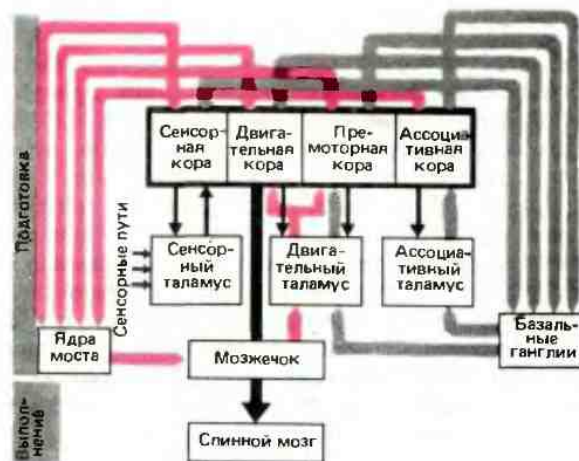


Рис. 5.2. Схема связей в двигательной системе, включая центры, опущенные на рис. 5.1. Партнерство высших двигательных центров отражено размещением их на одном горизонтальном уровне (ср. рис. 5.1). Основное внимание уделено той роли, которую играют в подготовке к движению внутренние петли, прежде всего проходящие через базальные ганглии и мозжечок

существование наряду с кортикокортикальной обработкой информации обширных кортикокортикальных петель, проходящих через внекорковые структуры, в одном случае — через ядра моста и мозжечок, в другом — через базальные ганглии. Мозжечковая петля и одна из тех, что замыкается через базальные ганглии («двигательная» петля), проходят также через двигательные ядра таламуса; третья («комплексная») петля идет через базальные ганглии к ассоциативной коре (см. также рис. 5.20, 5.22, 5.23 и соответствующие разделы текста).

Сопровождающие движения типа взмахов рук при ходьбе или жестикуляции при разговоре во многих случаях контролируются подкорковыми структурами и не требуют обязательного участия двигательной коры. Исчезновение таких сопровождающих движений характерно для некоторых заболеваний, например паркинсонизма (с. 117).

Регуляция движений глаз будет рассмотрена отдельно (с. 235).

Взаимодействие между сенсорными и двигательными системами. Как следует из схем, представленных на рис. 5.1 и 5.2, сенсорная информация и двигательная активность тесно взаимосвязаны. Для правильного выполнения движений необходимо, чтобы ко всем отвечающим за это структурам в каждый момент времени поступала с периферии информация о положении тела и о ходе реализации составленной программы. Кроме того, некоторые виды сенсорной информации (например, зрительную и тактильную) можно получить только с помощью определенных двигательных актов. В обоих случаях некоторая часть сенсорных сигналов достигает двигательной системы коротким локаль-

ным путем (например, посредством спинальных рефлексов), а остальные идут по длинным рефлекторным петлям, захватывающим, по всей вероятности, кортикальные структуры (см. с. 121).

5.2. Рецепторы двигательных систем: мышечные веретена и сухожильные органы

Морфологические аспекты

Структура мышечных веретен [25]. Практически в каждой мышце находятся **рецепторы растяжения**, называемые из-за своей формы **мышечными веретенами**. Их структура схематично показана на рис. 5.3, А. Соединительнотканная капсула окружает группу мышечных волокон, которые тоньше и короче обычных. Те, что заключены в капсулу, называются **интрафузальными**, все прочие, составляющие основную массу мышцы и обеспечивающие ее работу, — **экстрафузальными**. Различия в их размерах весьма значительны: диаметр первых 15–30 мкм, длина — 4–7 мм, тогда как у вторых диаметр примерно 50–100 мкм и длина от нескольких миллиметров до многих сантиметров (см. также с. 69). Каждым своим концом мышечное веретено прикрепляется к соединительнотканной оболочке (перимизию) пучка экстрафузальных волокон при помощи напоминающих сухожилия полосок соединительной ткани длиной 0,5–1 мм.

Афферентная иннервация. Основная **сенсорная иннервация** мышечных рецепторов растяжения обеспечивается афферентными волокнами, ветви которых обвиваются несколько раз вокруг средней части интрафузальных волокон, образуя **аннулоспиральные окончания** (рис. 5.3, А). Эти толстые (диаметром около 13 мкм) миелинизированные афференты называются **волокнами Ia** (см. также табл. 2.1 на с. 45). К каждому веретену подходит только одно волокно Ia, которое ветвится, образуя несколько аннулоспиральных окончаний, называемых также **первичными окончаниями мышечных веретен**.

Многим (хотя и не всем) веретенам свойственна также **вторичная сенсорная иннервация**. Ее афферентные волокна (**волокна группы II** диаметром около 9 мкм; см. табл. 2.1) тоньше образующих аннулоспиральные окончания. По аналогии с первичными окончаниями, названными так из-за принадлежности к волокнам Ia, волокнам группы II соответствуют **вторичные окончания мышечных веретен**. По форме они сходны с первичными, но гораздо менее однородны — часто напоминают спираль, но иногда ветвятся наподобие соцветия.

Эфферентная иннервация. Наряду с сенсорной у интрафузальных мышечных волокон (как и у экстрафузальных) есть **двигательная иннервация**. Эти двигательные аксоны тоньше обычных (волокон Аα, или сокращенно α-волокон) и называются волокнами Аγ (сокращенно γ-волоконнами). Диаметр α-волокон составляет 9–21 мкм, γ-волокон — 2–8 мкм (см. табл. 2.1, с. 45). Диаметр мышечных волокон, иннервируемых этими типами мотонейронов, пропорционален диаметру аксонов. Причины такого соотношения неясны. Синапсы, образуемые γ-аксонами на интрафузальных волокнах, обычно располагаются ближе к их концам и напоминают по структуре концевую пластинку (рис. 5.3, А). Существует два морфологических типа таких мышечных волокон (с ядерной сумкой и с ядерной цепочкой, рис. 5.3, А), γ-мотонейронов и интрафузальных синапсов (γ-концевые пластинки и γ-кустовидные окончания, рис. 5.3, А). Физиологическое значение этих

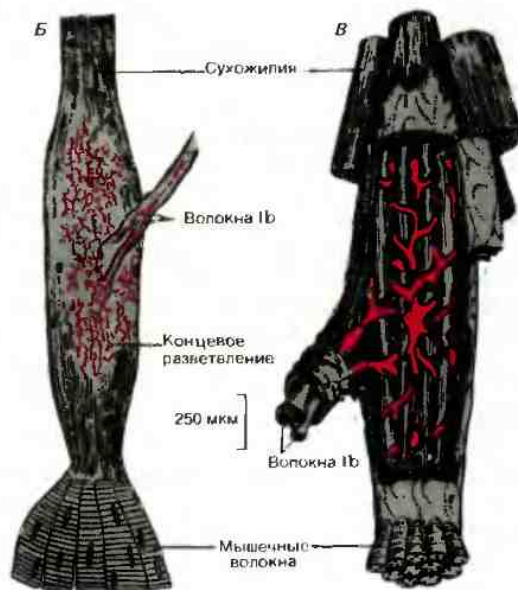
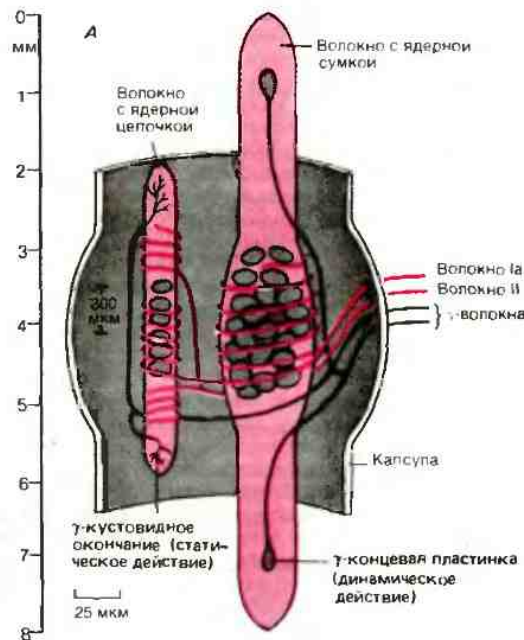


Рис. 5.3. Строение мышечных веретен и сухожильных органов. А. Схема мышечного веретена (по данным многих гистологических и физиологических исследований, прежде всего [15, 25]). Общие представления о размерах веретена дают вертикальный и горизонтальный масштабы. Б. Рисунок сухожильного органа Гольджи по данным световой микроскопии, выполненный Рамон-и-Кахалем (1906). В. Реконструкция терминального ветвления (красный цвет) Ib-волокон внутри сухожильного органа (R. V. Kristic „Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere“. Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1978)

различий постепенно проявляется, но здесь этот вопрос обсуждаться не будет (об этом см. [25]).

Строение сухожильных органов. У наземных позвоночных в сухожилиях всех мышц вблизи от сухожильно-мышечного соединения находятся особые рецепторы—сухожильные органы (или сухожильные органы Гольджи; рис. 5.3, Б). Они состоят из сухожильных нитей, отходящих примерно от 10 экстрафузальных мышечных волокон и заключенных в соединительнотканную капсулу. К ней подходят одно или два толстых миелинизированных афферентных аксона (диаметром 10–20 мкм), которые называются волокнами Ib. Войдя в капсулу, они разделяются на более тонкие отростки, утрачивают миелиновую оболочку и образуют сильно разветвленные окончания среди сухожильных нитей (рис. 5.3, Б, В; см. также [15]).

Распределение мышечных веретен и сухожильных органов. Мышечные веретена есть практически во всех поперечнополосатых мышцах млекопитающих. Исключение составляют наружные глазные мышцы некоторых животных, например кролика, кошки, собаки и лошади, но у человека и у многих других млекопитающих в них тоже находятся многочисленные мышечные веретена. Количество мышечных веретен в каждой мышце зависит от ее размера и функции. У человека их от 40 (в мелких мышцах кисти) до 500 (в трехглавой мышце плеча), а во всей мускулатуре около 20000. Плотность мышечных веретен, т. е. их число на 1 г мышечной ткани, особенно высока в мелких мышцах, участвующих в выполнении тонких движений, например в мелких мышцах кисти (до 130); в крупных мышцах туловища это число меньше единицы. Число сухожильных органов для разных мышц до сих пор подробно не изучено. По очень приблизительным подсчетам их 50–80 на каждые 100 мышечных веретен [1, 15, 25].

Рецепторные функции мышечных веретен и сухожильных органов

Расположение рецепторов и характер их возбуждения. По типу адекватного раздражителя мышечные веретена и сухожильные органы относятся к рецепторам растяжения. Однако их расположение различно (рис. 5.4): первые лежат параллельно экстрафузальным волокнам, а вторые соединены с ними последовательно. В результате неодинаков и характер их активации, особенно во время сокращения мышцы; это отражено на схемах (рис. 5.4).

Когда растяжение мышцы примерно соответствует ее длине покоя (рис. 5.4, А), в большинстве первичных окончаний веретен (в волокнах Ia) регистрируются импульсы, тогда как сухожильные органы (иннервируемые волокнами Ib), как правило, «молчат». Во время растяжения (рис. 5.4, Б) частота импульсации в волокнах Ia возрастает; активность появляется также в сухожильных органах. При изотоническом сокращении экстрафузальных мышечных волокон (рис. 5.4, В) напряжение мышечных веретен снижается, и импульсация от них прекращается. Однако сухожильные органы при этом остаются растянутыми и частота их разряда даже кратковременно увеличивается, так как ускорение, придаваемое грузу, в какой-то момент приводит к их дополнительному растяжению.

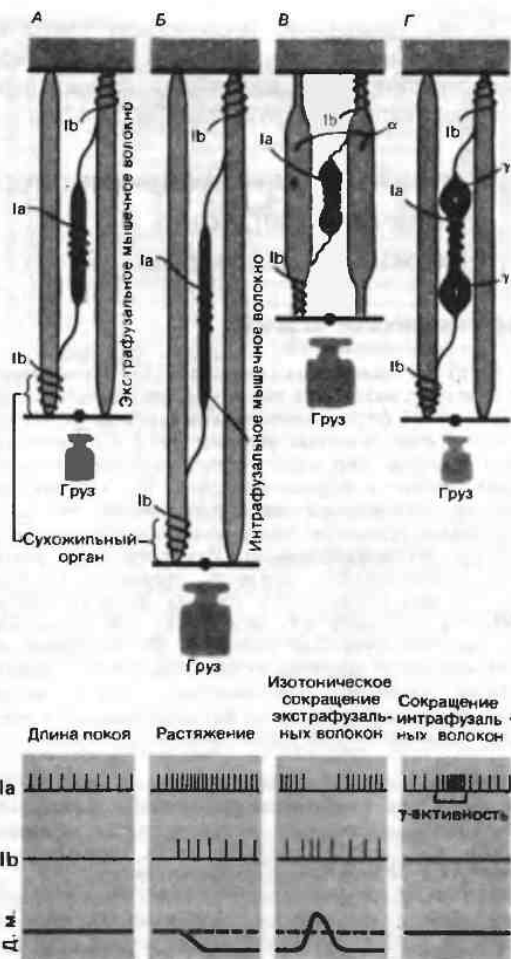


Рис. 5.4. Схема состояния и характера импульсации мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи в покое (А), при пассивном растяжении (Б), во время изотонического сокращения экстрафузальных мышечных волокон (В), при сокращении только интрафузальных волокон (Г, γ -активность). При сочетании состояний (Б) и (Г) афферентные волокна мышечных веретен активируются особенно сильно. Ia—импульсация первичных окончаний мышечных веретен в волокнах группы Ia. Ib—импульсация сухожильных органов в волокнах группы Ib. Д. м.—длина мышцы

Следовательно, мышечные веретена регистрируют главным образом длину мышцы, а сухожильные органы—ее напряжение. Исходя из этого следовало бы ожидать, что при изометрическом сокращении частота импульсации сухожильных органов значительно возрастет, а у мышечных веретен не изменится. Роль мышечных рецепторов в восприятии усилия обсуждается на с. 207.

Активность фазимоторных нервных волокон. Одна из причин возбуждения мышечных веретен—

это, как говорилось выше, растяжение мышцы; поскольку экстрафузальные и интрафузальные волокна расположены параллельно друг другу, они растягиваются одновременно и происходит активация рецепторов растяжения (рис. 5.4, А, Б). Возбуждение первичных окончаний мышечных веретен можно вызвать и другим способом — путем сокращения интрафузальных волокон, обеспечиваемого γ -мотонейронами (рис. 5.4, Г). Сила, развиваемая при сокращении даже всех этих волокон слишком мала, чтобы изменить длину или напряжение мышцы в целом. Однако при этом **растягивается их центральная часть** (рис. 5.4, Г), а в результате возбуждаются первичные окончания мышечных веретен и их афференты, как и при растяжении всей мышцы.

Эти два механизма активации веретен — растяжение мышцы и **сокращение интрафузальных волокон** — могут действовать аддитивно. С другой стороны, второй из них способен в той или иной степени компенсировать эффект сокращения экстрафузальных волокон, и в результате даже при укорочении мышцы веретена будут выполнять роль датчиков длины. Иными словами, **предварительное растяжение интрафузальных волокон** позволяет избежать «молчания» рецепторов во время активного укорочения мышцы и сохранить их способность сигнализировать о слабых изменениях ее состояния.

Вторичные окончания мышечных веретен. Эти окончания афферентных волокон группы II тоже служат **рецепторами растяжения**, причем их порог возбуждения выше, чем у первичных окончаний веретен. Он может изменяться в результате сокращения интрафузальных мышечных волокон. Функция вторичных окончаний в спинальных рефлексах понятна гораздо меньше, чем функция первичных окончаний. Они служат прежде всего датчиками статической длины, а не ее изменений.

5.3. Спинальные двигательные рефлексы

Элементы рефлекторной дуги; время рефлекса. Общее определение рефлекса приведено выше (с. 88 и 89). **Рефлекторная дуга** состоит из афферентов, центральных нейронов и мотонейронов, последовательно активируемых во время рефлекса. Все **рецепторы** участвуют в тех или иных рефлексах, так что их афферентные волокна служат **афферентными путями** соответствующей рефлекторной дуги. Количество **центральных синапсов** всегда больше одного, за исключением моносинаптического рефлекса растяжения (см. ниже). **Эфферентные пути** образованы либо двигательными аксонами, либо постганглионарными волокнами вегетативной нервной системы, а **эффекторами** служат скелетные или гладкие мышцы, сердце, железы.

Промежуток времени между поступлением стимула и реакцией эффектора называется **временем**

рефлекса. В большинстве случаев оно определяется в основном *временем проведения* в афферентных и эфферентных путях, а также в центральных участках рефлекторной дуги (скорости проведения в нервных волокнах человека несколько ниже приведенных в табл. 2.1 для кошки [18]). Сюда добавляется время, необходимое для (1) преобразования рецептором стимула в распространяющийся импульс; (2) передачи возбуждения в синапсах центральных нейронов (синаптическая задержка); (3) передачи его от эфферентных путей к эффектору (например, для генерирования потенциала концевой пластинки) и (4) активации эффектора в результате возбуждения мембраны (например, для электро-механического сопряжения).

Рефлекторная дуга с первичными афферентами мышечных веретен

Рефлекс растяжения, вызываемый растяжением мышцы. *Ia-волокна* мышечных веретен образуют возбуждающие синапсы на гомонимных α -мотонейронах (т.е. мотонейронах их собственных мышц). **Активация первичных окончаний мышечных веретен** при растяжении мышцы ведет, таким образом, к **возбуждению гомонимных мотонейронов**. Схема соответствующего опыта показана на рис. 5.5. Кратковременное растяжение мышцы при легком ударе молоточка по рычажку самописца приводит после короткого латентного периода к ее сокращению (кривая в нижней левой части рис. 5.5). В этом рефлексе участвует только один синапс — между волокном Ia и гомонимным мотонейроном — поэтому он называется **моносинаптическим рефлексом растяжения мышцы** (используется также термин **миотатический рефлекс**). Это самый простой пример полной рефлекторной дуги (см. также другие примеры на рис. 5.7 и 5.8).

Наиболее известный моносинаптический рефлекс растяжения — **коленный**, возникающий в ответ на кратковременное растяжение четырехглавой мышцы легким ударом по ее сухожилию ниже коленной чашечки. После короткого латентного периода происходит сокращение, в результате которого приподнимается свободно висевшая нижняя часть ноги. Клинически важные примеры таких рефлекторных тестов включают: растяжение мышцы, закрывающей рот, путем постукивания по подбородку (рефлекс закрывания рта); растяжение двуглавой мышцы плеча путем постукивания по ее сухожилию около локтя; растяжение трехглавой мышцы голени путем постукивания по пяточному сухожилию (рефлекс ахиллова сухожилия). Такого рода рефлексы, вызываемые постукиванием по сухожилию, клиницисты называют **T-рефлексами** (от *tendon* — сухожилие).

Последовательная проверка рефлексов растяжения представляет интерес в связи с тем, что их дуги проходят через разные сегменты спинного мозга, а значит, нарушения определенных рефлексов могут показать, на каком его уровне локализован патологический процесс. **Сила рефлекса** существенно колеблется в зависимости от активности других (облегчающих или тормозных) входов к участву-

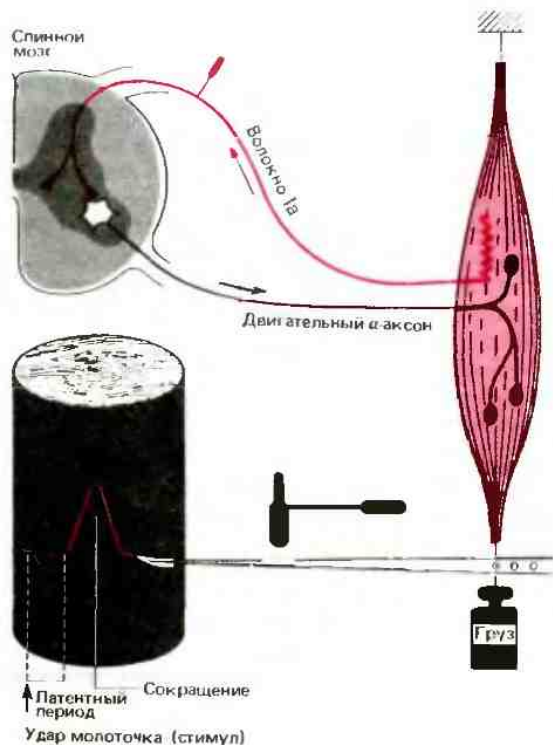


Рис. 5.5. Рефлекторная дуга моносинаптического рефлекса растяжения. Самописец, соединенный с мышцей, регистрирует изменения ее длины в увеличенном масштабе. Легкое постукивание молоточком по рычажку (отклонение записываемой кривой вниз) вызывает после короткого латентного периода сокращение мышцы. Схематически показана дуга этого рефлекса — от мышечных веретен через волокна Ia к мотонейронам и обратно к мышце

ющим в нем нейронам (см. ниже). Поэтому, за исключением крайних случаев, клиническим показателем служит не столько ее абсолютная величина, сколько разница между рефлексами с правой и с левой стороны тела или аномалии некоторых из них, выявляемые при сравнении с общим рефлекторным поведением.

Облегчение Т-рефлексов. Если коленный и другие Т-рефлексы нижней конечности ослаблены, их можно усилить, если больной, сцепив пальцы рук перед грудью, попытается разорвать такой «замок» или сожмет ладонь другого человека (прием Ендраассика). Развиваемое при этом усилие облегчает активацию мотонейронов поясничного отдела спинного мозга. Аналогичным образом, Т-рефлексы облегчаются под влиянием слабой фоновой активности мотонейронов (т.е. при слабом напряжении иннервируемых ими мышц).

Н-рефлексы. Моносинаптический рефлекс растяжения у человека можно также вызвать электрической стимуляцией афферентов Ia в составе мышечного нерва; в этом случае его называют **Н-рефлексом** (по имени Р. Hoffmann). Обычно стимулируют большеберцовый нерв под коленом, регистрируя электромиографическую реакцию трехглавой мыш-

цы голени, в частности камбаловидной мышцы в ее составе, поверхностными (накожными) или игольчатыми (внутримышечными) электродами (рис. 5.6). Поскольку у волокон Ia самый низкий среди всех нервных волокон порог возбудимости, при слабой стимуляции (20–30 В, рис. 5.6, В) сначала регистрируется только этот рефлекс (Н-волна) с латентным периодом 30–35 мс. При усилении стимуляции (выше 35 мВ, рис. 5.6, Б, В) постепенно растет возбуждение и α-мотонейронов, активирующих мышцу с латентным периодом 5–10 мс (М-волны, рис. 5.6, Б, В). По мере повышения интенсивности стимуляции оба ответа вначале увеличиваются; затем М-ответ продолжает нарастать, а Н-ответ снижается. Когда М-ответ достигает максимального уровня, Н-ответ почти совсем исчезает (при интенсивности стимуляции ≥ 95 мВ, рис. 5.6, В).

Стижение Н-ответа при усилении стимуляции обусловлено тремя факторами. 1. Наряду с волокнами Ia постепенно возбуждается все больше волокон Ib сухожильных органов Гольджи, а это вызывает торможение (гомонимных) мотонейронов (рис. 5.10). 2. Стимуляция двигательных α-аксонов ведет к генерированию не только ортодромных потенциалов действия, вызывающих М-ответ, но и антидромных импульсов, активирующих рефлекторный путь торможения Реншоу (см. с. 100). 3. Антидромные потенциалы действия двигательных α-аксонов распространяются также в тело и дендриты мотонейронов, встречаясь там с возбуждающими импульсами, генерируемыми в результате передачи сигналов от волокон Ia. При этом они либо гасят друг друга, либо антидромный импульс приводит мотонейрон в рефрактерное состояние как раз в момент возбуждающего действия волокон Ia. Среди перечисленных факторов важнее всего третий.

Период молчания. После Т- или Н-рефлекса тонус мышц резко падает на короткий период времени (100–500 мс). Этот **пострефлекторный период молчания** обусловлен сочетанием, по крайней мере, четырех факторов. 1. Синхронное рефлекторное сокращение снимает напряжение мышечных веретен и, следовательно, ослабляет или прекращает тоническую возбуждающую афферентную стимуляцию, обеспечиваемую их первичными окончаниями (см. рис. 5.4, В). 2. Рефлекторное сокращение активирует сухожильные органы Гольджи, а это оказывает тормозное действие на гомонимные мотонейроны (см. рис. 5.10). 3. Синхронное возбуждение мотонейронов на короткое время усиливает торможение, производимое клетками Реншоу (см. рис. 5.12). 4. Гиперполяризующие следовые потенциалы после потенциалов действия в мотонейронах, участвующих в рефлексе, временно снижают их возбудимость.

Роль рефлекса растяжения в регуляции длины мышцы. Физиологическое значение моносинаптических рефлекторных дуг далеко не ограничивается их использованием в диагностике. Их следует рассматривать в первую очередь как механизм регуляции длины мышц. Растяжение мышцы вызывает активацию мышечных веретен, моносинаптическое возбуждение мотонейронов и сокращение, т.е. укорочение мышцы, противодействующее ее растяжению. **Рефлекторное поддержание мышечной длины** особенно важно для **сохранения тонуса** позных

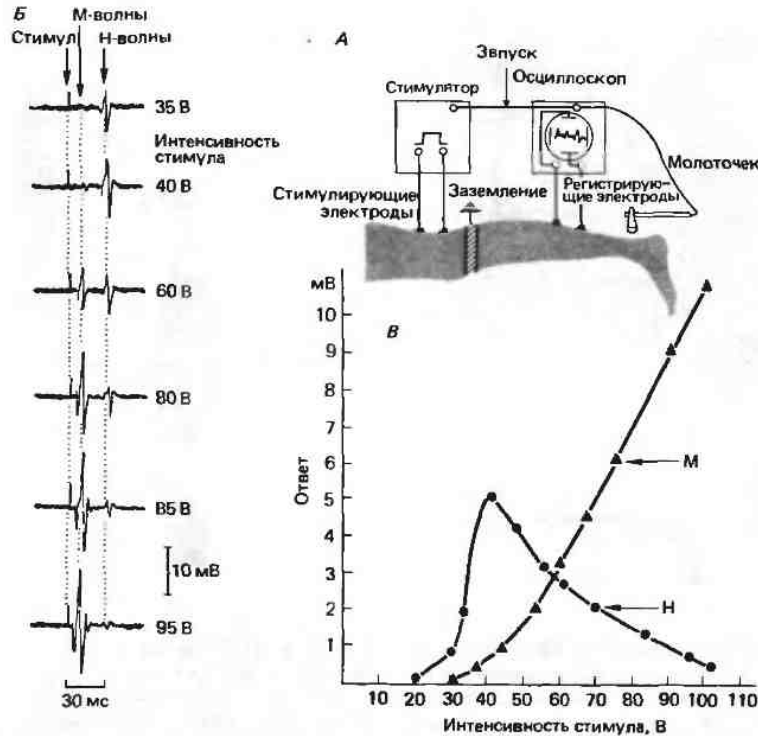


Рис. 5.6. Индукция и регистрация Н- и Т-рефлексов у человека. А. Схема экспериментальной установки. Для запуска Т-рефлекса трехглавой мышцы голени по сухожилию ударяют молоточком с контактным переключателем. Замыкание контакта в момент удара включает развертку луча осциллоскопа, и происходит электромиографическая запись реакции. Н-рефлекс вызывают путем раздражения большеберцового нерва через кожу прямоугольными импульсами тока длительностью 1 мс, синхронно запускаящими развертку луча осциллоскопа. Б. Запись Н- и М-ответов при увеличении интенсивности стимула. В. Зависимость амплитуд Н- и М-ответов (ось ординат) от интенсивности стимула (ось абсцисс). Данные по здоровому испытуемому. (Б, В по Hopf, Struppler: "Elektromyographie. Stuttgart: Thieme, 1974)

мышц. Например, когда человек стоит, каждое сгибание в коленном суставе, даже такое слабое, что его невозможно ни увидеть, ни почувствовать, сопровождается растяжением четырехглавой мышцы и соответствующим усилением активности первичных окончаний мышечных веретен. В результате происходит дополнительная активация α -мотонейронов четырехглавой мышцы («коленный рефлекс», рис. 5.7) и повышение ее тонуса, противодействующее сгибанию. И наоборот, слишком сильное сокращение мышцы ослабляет стимуляцию ее рецепторов растяжения. Частота их импульсации, возбуждающей мотонейроны, уменьшается, и мышечный тонус ослабевает. Такова регулирующая цепь, поддерживающая постоянно мышечной длины.

Реципрокное торможение агонистов афферентами Ia. Волокна Ia образуют не только моносинаптические возбуждающие связи с гомонимными мотонейронами в составе дуг рефлекса растяжения, но и **тормозные** связи с мотонейронами-антагонистами (рис. 5.7). Тормозная рефлекторная дуга включает

центральный интернейрон, следовательно относится к дисинаптическому типу — в ней два центральных синапса: возбуждающий между волокнами Ia и интернейронами и тормозной между аксонами интернейронов и мотонейронами. Поскольку это самая короткая тормозная рефлекторная дуга среди всех известных, в ее случае говорят о **прямом торможении**. Однако предпочтительнее термин **реципрокное антагонистическое торможение**, подчеркивающий, что за счет такой рефлекторной дуги мотонейроны каждой мышцы-антагониста в паре (например, сгибателя и разгибателя в данном суставе) тормозятся во время активация другого компонента пары [6].

В функциональном плане реципрокное антагонистическое торможение усиливает результат активации волокон Ia, вызывающей или усиливающей сокращение одной из мышц сустава, путем одновременного ослабления возбуждающей стимуляции мышцы, которая противодействовала бы этому сокращению. Поскольку и в последней мышце есть волокна Ia, связанные с ее антагонистом, вся

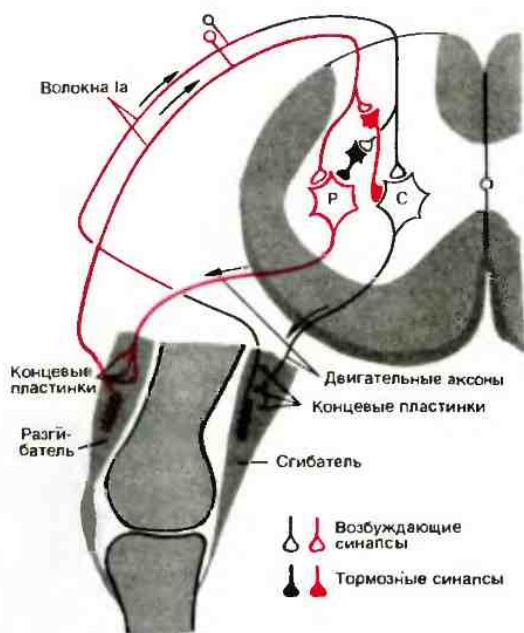


Рис. 5.7. Дуги рефлекса растяжения и реципрокного торможения мышц-антагонистов. С – мотонейроны сгибателей коленного сустава; Р – мотонейроны разгибателей коленного сустава. На схеме показаны мышцы-сгибатели и разгибатели сустава и отражена роль синапсов

система состоит из **четырех рефлекторных дуг** (рис. 5.7). При их активации пассивным (вызванным внешним воздействием) изменением положения сустава рефлексы этому изменению противодействуют, способствуя **поддержанию исходной длины мышцы**. Так, если под действием силы тяжести коленный сустав (рис. 5.7) начинает сгибаться, растяжение мышечных веретен разгибателя (*первый рефлекс*) усиливает возбуждение гомонимных мотонейронов и (*второй рефлекс*) торможение мотонейронов сгибателя. Кроме того, уменьшение растяжения мышечных веретен сгибателя ослабляет (*третий рефлекс*) возбуждение гомонимных мотонейронов и (*четвертый рефлекс*) реципрокное торможение мотонейронов разгибателя (это называют **растормаживанием**). В конечном счете мотонейроны разгибателей возбуждаются, а сгибателей – тормозятся. Все четыре рефлекторные дуги в совокупности образуют систему **регуляции длины мышцы**.

Функции γ -петли

Сокращения мышцы, вызываемые активацией интрафузальных волокон. При возбуждении первичных окончаний мышечных веретен в результате сокращения интрафузальных волокон, вызванного γ -мотонейронами (рис. 5.4, Г), активность волокон Ia непосредственно возбуждает гомонимные мото-

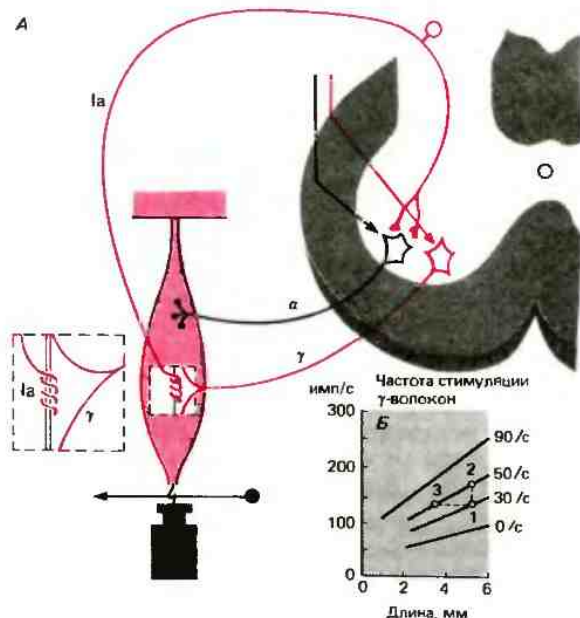


Рис. 5.8. γ -Петля (А, красный цвет) и влияние фазимоторных волокон на частоту импульсации первичного окончания мышечного веретена (Б, ось ординат). Активация γ -петли супраспинальными центрами обычно сопровождается одновременным возбуждением гомонимных α -мотонейронов (коактивация α - и γ -мотонейронов; черный и красный нисходящие пути). Б. Зависимость импульсации первичного окончания мышечного веретена камбаловидной мышцы кошки от ее длины в покое (ось абсцисс) и от частоты стимуляции фазимоторного γ -волокна (Б по A. Crowe, P. B. C. Matthews, 1964, J. Physiol. (Lond.), 174, 109 (1964) с изменениями)

нейроны, как и при растяжении мышцы. Таким образом, мышечные веретена могут вызывать сокращения экстрафузальных волокон в двух случаях: (1) при растяжении мышцы; (2) при активации аксонов γ -мотонейронов, приводящей к сокращению интрафузальных волокон. Вторым механизмом получил название **γ -петли** (рис. 5.8, А).

Преимущество прямой активации α -мотонейронов супраспинальными центрами – короткий латентный период, но ее недостаток состоит в нарушении тонкого равновесия системы регуляции мышечной длины, включающей рефлекс растяжения. В результате растяжение веретен соответствующей мышцы может стать недостаточным (подпороговым) или избыточным (насыщающим). В отличие от этого, активация γ -петли обеспечивает укорочение мышцы с минимальными (если они вообще происходят) изменениями частоты импульсации афферентов мышечных веретен.

На рис. 5.8, Б графически изображены взаимосвязь между длиной мышцы (ось абсцисс) и частотой импульсации первичного афферента веретена (ось ординат)

при разных частотах стимуляции (0, 30, 50, 90 Гц) соответствующего γ -волокну. Так, при ее повышении с 30 до 50 Гц частота афферентных импульсов изменяется от уровня 1 до уровня 2. Затем мышца сокращается (точка 3), в результате чего восстанавливается исходная частота афферентной импульсации. Таким образом, γ -эфференты позволяют изменять длину мышцы без непрерывных колебаний активности рецепторов мышечных веретен.

В этом примере за сокращением интрафузальных мышечных волокон следует усиление сокращения экстрафузальных мышечных волокон до тех пор, пока не восстановится исходная частота импульсации первичных афферентов веретен. Значит, γ -петля, включающая дугу рефлекса растяжения, представляет собой сервомеханизм, в котором *длина мышечных веретен* (регулирующая переменная) управляет *длиной мышцы* (регулируемая переменная).

Коактивация альфа- и гамма-мотонейронов при движениях. В прошлом считалось, что прямое возбуждение α -мотонейронов при целенаправленных движениях (рис. 5.8, А) происходит преимущественно тогда, когда важнее всего их высокая скорость, а активация γ -петли используется для выполнения особенно тонких и мелких движений. Однако, как выяснилось в дальнейшем, хотя сокращение экстрафузальных волокон и сопровождается обычно усилением импульсации афферентов мышечных веретен (и следовательно, сокращением интрафузальных волокон), это усиление *не предшествует* самому движению, как наблюдалось бы в том случае, если бы движение было обусловлено γ -мотонейронами, а, напротив, возникает с *короткой задержкой* после его начала (рис. 5.9). Значит, α - и γ -мотонейроны возбуждаются одновременно; однако начало импульсации афферентов мышечных веретен отстает от вспышки электромиографически регистрируемой активности из-за относительно низкой скорости проведения по γ -волокну и латентного периода сокращения интрафузальных волокон [52]. Такая коактивация α - и γ -мотонейронов называется также α - γ -сопряжением. Из этого следует, что главное *назначение γ -иннервации*, возможно, в том, чтобы предотвратить во время сокращения экстрафузальных волокон расслабление мышечных веретен, а следовательно, сохранить их адекватную рецепторную функцию и, таким образом, стабилизирующий эффект рефлекса растяжения даже во время движения. Кроме того, усиление активности мышечных веретен при возбуждении γ -мотонейронов способствует развитию начавшегося движения [4, 15, 52], аналогично тому, как при подключенном сцеплении повышается точность поворотов и торможения автомобиля; одновременно чувствительность рецептора регулирующей системы (первичных окончаний мышечных веретен) поддерживается в адекватном диапазоне. Следовательно, γ -петля представляет собой сервомеханизм для оптимизации движений.

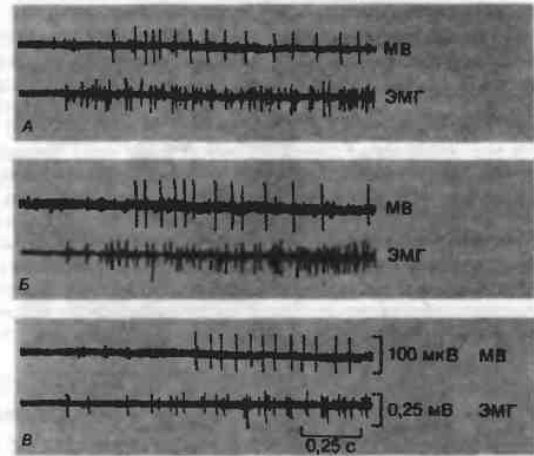


Рис. 5.9. Коактивация α - и γ -мотонейронов при произвольных движениях пальцев рук человека. Испытуемый выполнил три сгибательных движения пальца (А, Б, В). Верхняя осциллограмма в каждой паре – активность афферента мышечного веретена (МВ) длинного сгибателя пальца; нижняя запись – электромиограмма (ЗМГ) той же мышцы (регистрация игольчатыми электродами), отражающая активность α -мотонейронов [52]

Рефлекторные дуги вторичных афферентов мышечных веретен

Центральные связи афферентов группы II мышечных веретен существенно отличаются от образуемых волокнами Ia. Кроме моносинаптических возбуждающих связей с гомонимными мотонейронами (их наличие твердо доказано, однако распространенность и функциональное значение еще не установлены), они образуют сегментарные рефлекторные дуги, во многом сходные с дугами афферентов, вызывающих сгибательный рефлекс (с. 99). В результате в некоторых условиях вторичные афференты, независимо от того, к какой мышце относятся, оказывают в соответствующей конечности возбуждающее влияние на все сгибатели и тормозное – на все разгибатели. Таким образом, их действие в отличие от волокон Ia не ограничивается только синергистами и антагонистами одного и того же сустава, а регулирует движение всей конечности [36].

Двигательные рефлекторные дуги афферентов сухожильных органов

Сегментарные связи волокон Ib в функциональном плане на первый взгляд представляют собой зеркальное отражение тех, что соответствуют волокнам Ia. Как показано на рис. 5.10, сухожильные органы образуют *ди- и трисинаптические тормозные* связи с гомонимными мотонейронами и с мотонейронами мышц-агонистов (такое торможение на-

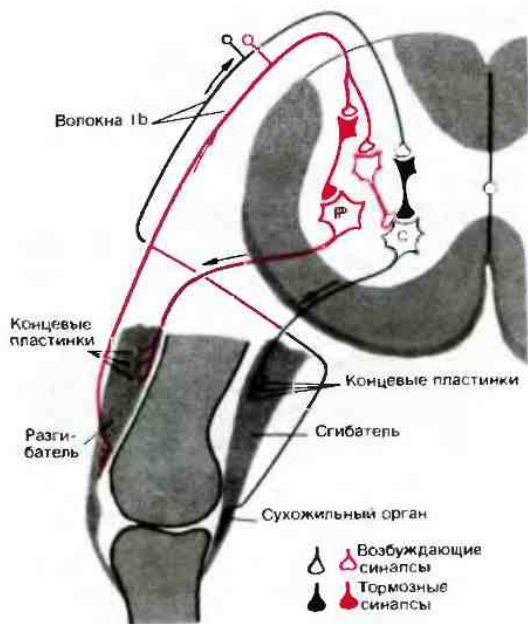


Рис. 5.10. Внутрисегментарные связи волокон Ib от сухожильных органов. Схема аналогична представленной на рис. 5.7. Возбуждающая связь волокон Ib (от мышцы-сгибателя) с мотонейроном разгибателя (P) не изображена, поскольку соответствующий рефлекс обычно не наблюдается

зывается **аутогенным**, т.е. самоторможением), а также **дисинаптические возбуждающие** связи с мотонейронами мышц антагонистов [6]. Следует, однако, отметить, что такая закономерность наблюдается не всегда. Так, возбуждающее влияние волокон Ib мышц-сгибателей на мотонейроны разгибателей иногда незаметно или проявляется лишь при некоторых условиях; очевидно, здесь главная роль принадлежит супраспинальной регуляции. Кроме того, функция афферентов Ib не сводится исключительно к **аутогенному торможению**, поскольку они влияют на мотонейроны не только синергистов и антагонистов, но и мышц, относящихся к другим суставам [6].

Функции сухожильных органов. Так как сухожильные органы—рецепторы напряжения мышцы (с. 92), его увеличение при сокращении экстрафузальных волокон приводит за счет активации афферентов Ib к торможению гомонимных мотонейронов. И напротив, ослабление мышечного тонуса вызывает их **растормаживание** (уменьшение степени торможения) и тем самым активацию. Другими словами, рефлекторная дуга сухожильных органов служит для поддержания **постоянства напряжения** мышцы.

Следовательно, у каждой мышцы две регуляторные системы обратной связи: **регуляции длины** с

мышечными веретенами в качестве рецепторов и **регуляции напряжения**, рецепторами в которой служат сухожильные органы. Влияние системы регуляции длины в принципе ограничивается одной мышцей и ее антагонистом, тогда как регуляция напряжения с участием афферентов Ib относится к мышечному тону всей конечности.

С точки зрения теории систем управления не вполне понятно, зачем нужно регулировать одновременно и длину, и напряжение. При идеальной организации системы контроля длины развиваемая мышцей сила всегда пропорциональна частоте эфферентной импульсации α -мотонейронов, и контроль напряжения оказывается излишним. Но из гл. 4 мы знаем, что сила, развиваемая мышцей, зависит и от других факторов—степени ее предварительного растяжения, скорости сокращения, утомления. Обусловленное этими факторами отклонение мышечного напряжения от нужной величины регистрируется сухожильными органами и корректируется системой регуляции напряжения.

При изменениях внешней нагрузки на мышцу физически невозможно поддерживать постоянными и ее длину, и напряжение. Если нагрузка возрастает, должно произойти либо удлинение мышцы, либо увеличение ее напряжения при постоянной длине. В такой достаточно обычной ситуации системы регуляции длины и напряжения как бы противодействуют друг другу. По мнению Хука [33], подобный конфликт разрешается тем, что на постоянном уровне поддерживается не длина и не напряжение мышцы, а ее **жесткость**, т.е. отношение изменения напряжения к изменению длины. Эта гипотеза пока находится на стадии экспериментальной проверки.

У ледеbreрированных животных и у больных со спастическим повышением мышечного тонуса пассивное растяжение мышц вызывает (за счет рефлекса растяжения) увеличение их напряжения, однако при крайней степени растяжения мышечный тонус внезапно падает. Такое резкое его снижение, названное «**феноменом складного ножа**», объясняли тормозным действием сухожильных органов Гольджи [15]. Роль аутогенного торможения видели в предохранении мышцы от чрезмерного растяжения, при котором может произойти разрыв сухожилия или ее самой. Однако, поскольку импульсация сухожильных органов и соответствующая реакция возникают даже при минимальном повышении напряжения мышц при их сокращении, маловероятно, чтобы такие «защитные рефлексы» составляли важную функцию этих рецепторов.

Полисинаптические рефлексы

За исключением моносинаптического рефлекса растяжения и дисинаптической тормозной рефлекторной дуги волокон Ib, все рефлекторные дуги включают два или более последовательно связанных центральных нейронов, т.е. являются полисинаптическими.

Рецептор такой дуги часто расположен не в той части тела, где эффлектор. Примерами служат **вегетативные рефлексы** [45], дуги которых заканчиваются эффлекторами вегетативной нервной системы

(см. с. 357), и **полисинаптические соматические рефлексы** со скелетными мышцами в качестве эффекторов. Последним принадлежит главная роль при любых движениях, но особенно при избегании повреждающих воздействий (*оборонительные рефлексы*).

Свойства полисинаптических рефлексов. В качестве примера полисинаптических рефлексов рассмотрим кашлевой, относящийся к типичным оборонительным. Как известно, ощущение слабого «першения» или «царапания» в горле вызывает кашель, но не сразу, а через короткое время. Задержка связана с тем, что при полисинаптических рефлексах подпороговые стимулы суммируются до надпорогового. Такая **суммация** представляет собой центральный процесс: она происходит на уровне интернейронов и мотонейронов, а не периферических рецепторов. Неприятные субъективные ощущения (першение, царапание), предшествующие кашлю, убедительно свидетельствуют об опережающем возбуждении рецепторов, ответственных за развитие рефлекса.

По мере увеличения интенсивности стимуляции период времени между началом раздражения (першением) и рефлекторным ответом (кашлем) укорачивается. Иными словами, **время рефлекса** полисинаптической дуги **зависит от интенсивности стимуляции**: чем она сильнее, тем раньше активируются эффекторы. Уменьшение времени рефлекса объясняется тем, что при росте количества и усилении активности реагирующих на стимул периферических рецепторов быстрее достигается надпороговый уровень возбуждения центральных органов, т.е. время рефлекса уменьшается в первую очередь благодаря временному и пространственному облегчению.

Интенсивность стимуляции влияет и на силу ответа — от легкого покашливания до продолжительного сильного кашля. Это также составляет характерную особенность полисинаптических двигательных рефлексов. Усиление ответа основано на постепенном вовлечении все новых групп мышц; такой процесс назван **иррадиацией**.

Пластичность ответа при полисинаптических рефлексах с пространственно разделенными рецепторами и эффекторами проявляется и в ряде других особенностей, включая «локальный знак», привыкание (габитуацию), сенситизацию и кондиционирование. Термином «**локальный знак**» обозначают свойство, иллюстрируемое реакцией на болевое раздражение ноги: степень сокращения сгибателей бедра, колена и стопы **зависит от места стимуляции**. **Привыкание** представляет собой ослабление рефлекторного ответа на неболевой и неповреждающий стимул (например, поглаживание кожи живота), который часто повторяется в одном и том же месте с одинаковой интенсивностью. Ослабление ответа не связано с изменениями возбудимости участвующих в рефлексе рецепторов, мотонейронов и скелетных мышц [24, 41]. Изменение места или параметров раздражения (особенно — повышение интенсивности) восстанавливает нормальный ответ

т.е. происходит **отвыкание** (дизгабитуация). Этому способствует также длительный перерыв в раздражении. Габитуация полисинаптических рефлексов, вероятно, основана на синаптической депрессии (с. 64), по крайней мере, у беспозвоночных.

Ритмические болевые стимулы могут приводить к **сенситизации**. При этом порог рефлекса снижается, его время укорачивается, рецептивное поле расширяется и происходит иррадиация [31]. Термин **кондиционирование** означает **долговременные изменения рефлекторного ответа**, обусловленные способностью полисинаптических рефлексов к адаптации и обучению. Например, в опыте, когда болевое раздражение можно прекратить только путем движения в сторону стимула, удается вызвать реверсию нормально-го сгибательного рефлекса [30].

Сгибательный и перекрестный разгибательный рефлексы. Если вызвать болевое раздражение задней конечности спинального животного (ущипнуть, ударить электротоком, прикоснуться горячим предметом), она отдергивается путем сгибания в голеностопном, коленном и бедренном суставах. Болевое раздражение передней конечности вызовет аналогичный **сгибательный рефлекс**. Соответствующие рецепторы находятся в коже. Обеспечиваемое ими движение направлено на удаление конечности от источника болевого (а следовательно, повреждающего) стимула; значит, это типичный **оборонительный рефлекс**. Его характеристики, а также возможность вызвать его у спинального животного показывает, что речь идет о полисинаптической рефлекторной дуге, которая замыкается на уровне спинного мозга (рис. 5.11).

Рефлекторное сгибание задней или передней конечности часто сопровождается разгибанием противоположной (контралатеральной) конечности, особенно при болевом раздражении. Такой ответ называется **перекрестным разгибательным рефлексом**, потому что импульсы ноцицептивных волокон переходят на противоположную сторону спинного мозга, запуская там реакцию разгибания. Как показывает рис. 5.11, болевое раздражение конечности активирует на сегментарном уровне четыре двигательные рефлекторные дуги: на ипсилатеральной стороне сгибатели возбуждаются, разгибатели тормозятся; на контралатеральной происходит прямо противоположное.

Не у каждого есть возможность наблюдать сгибательный рефлекс, перекрестный разгибательный рефлекс и связанное с ними реципрокное торможение на спинальном животном в лаборатории. Однако сгибательный рефлекс можно заметить и без всякой спинализации у домашних животных в первые дни их жизни, а также у младенцев. В этом возрасте высшие двигательные центры еще не «созрели», и простые спинальные рефлексы не интегрированы в сложное двигательное поведение. Четкие сгибательные рефлексы сохраняются и у взрослых — например, отдергивание руки от горячего предмета или босой ноги от острого камня.

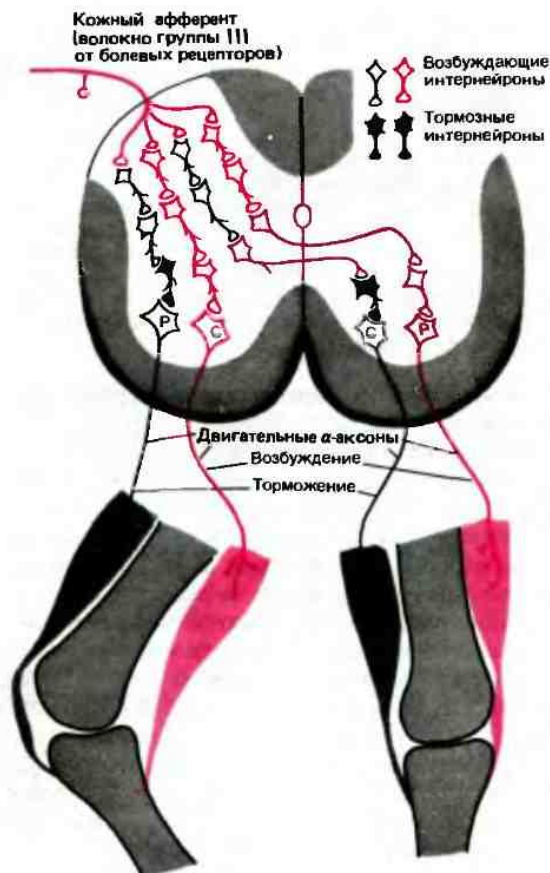


Рис. 5.11. Внутрисегментарные связи афферентного волокна от болевого рецептора кожи стопы. Красным показаны афферентное волокно группы III и рефлекторные дуги ипсилатерального сгибательного и контралатерального разгибательного рефлексов. Р — мотонейроны разгибателей, С — мотонейроны сгибателей

Афференты сгибательного рефлекса. Самые разнообразные сгибательные рефлексы могут возникать при электрическом раздражении любых нервов, особенно если интенсивность стимула превышает порог возбуждения афферентов группы III и IV, которые в связи с этим называются **афферентами сгибательного рефлекса** [27]. Однако они образуют также **реципрочные** связи с теми же мотонейронами той же конечности — т.е. возбуждающие с мотонейронами разгибателей и тормозные с мотонейронами сгибателей. Следовательно, каждое такое афферентное волокно составляет с каждой группой мотонейронов возбуждающую и тормозную рефлекторную дугу. Конкретная реакция определяется регулирующими входами от высших двигательных центров, а также, по-видимому, положением и этапом движения конечности в данный момент времени [12].

Функции мышечных афферентов групп III и IV. В отличие от мышечных афферентов групп I и II, участвующих преимущественно в регуляции движений, афференты групп III и IV (более половины всех афферентных волокон в составе мышечных нервов) выполняют и другие не менее важные функции. Некоторые из них отвечают за

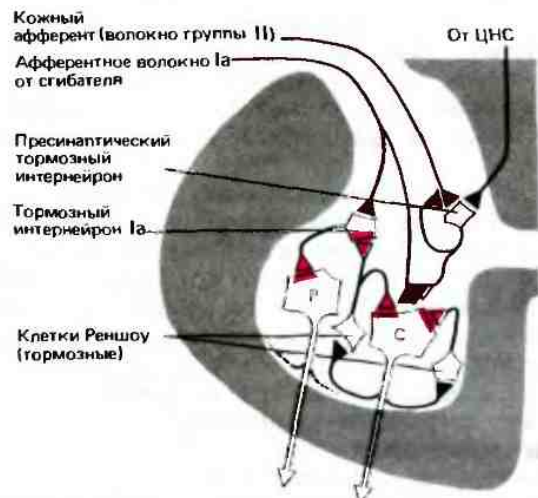


Рис. 5.12. Возвратное торможение Реншоу и пресинаптическое торможение в спинных двигательных рефлекторных дугах. Р — мотонейрон разгибателя, С — мотонейрон сгибателя

мышечную боль [15], другие, оказывая влияние на вегетативную иннервацию мышц, участвуют в регуляции мышечного кровотока.

Функция суставных афферентов. Нервы суставов тоже содержат главным образом тонкие афферентные волокна групп III и IV, а также меньшее количество афферентов группы II. Судя по всему, вклад всех этих волокон в осознанное восприятие положения и движений суставов невелик. Возможно, их главное назначение — ноцицепция (т.е. сигнализация о суставной боли) и рефлекторное торможение движений, не соответствующих нормальному рабочему диапазону для данного сустава.

Возвратное и пресинаптическое торможение в спинных двигательных системах. Как показывает рис. 5.12, от мотонейронов спинного мозга отходят коллатерали к интернейронам, аксоны которых в свою очередь образуют тормозные синапсы на этих мотонейронах. Такая тормозная цепь осуществляет **торможение Реншоу** (по имени ее первооткрывателя), а ее тормозные интернейроны называются клетками Реншоу. Это типичный пример **торможения по принципу отрицательной обратной связи**, поскольку интернейроны тормозят те клетки, которые вызвали их возбуждение. Очевидно, торможение Реншоу служит для предотвращения неконтролируемых колебаний активности мотонейронов. В частности, оно, по-видимому, ограничивает частоту импульсации статических мотонейронов, обеспечивающих **изометрические сокращения**. Предполагают, что ослабление такого действия клеток Реншоу служит причиной патологического повышения мышечного тонуса (**спастичности**).

Механизмы пресинаптического торможения и его возможные последствия обсуждались в гл. 3 (с. 59). Еще один его аспект представлен на рис. 5.12:

активность первичных афферентов особенно часто регулируется пресинаптически посредством либо торможения по принципу отрицательной обратной связи, либо опережающего (поступательного) торможения. В последнем случае оно происходит без предварительного возбуждения первичных афферентов (афферент Ia сгибателя на рис. 5.12). Как правило, кожные афференты по сравнению с мышечными находятся под более сильным спинальным и нисходящим пресинаптическим контролем. Однако специфическая роль такого торможения в рефлекторной активности спинного мозга мало исследована [46, 47].

Перекрестные связи между сегментарными рефлекторными дугами. Рефлекторные дуги, о которых до сих пор шла речь, не полностью изолированы друг от друга. Даже на сегментарном уровне на их интернейронах происходит широкая конвергенция сигналов от разных источников. Примером служит (рис. 5.12) торможение клетками Реншоу интернейронов, участвующих в реципрокном торможении мышц-антагонистов (тормозных интернейронов Ia). Кроме того, на эти интернейроны оказывают тормозное и возбуждающее влияние другие афференты (сгибательного рефлекса) и высшие двигательные центры. Функциональное значение таких связей до конца не ясно, но по их поводу нетрудно сделать некоторые предположения. Так, выключение торможения мышцы-антагониста может оказаться полезным, когда необходимо стабилизировать положение какого-либо сустава путем одновременного сокращения агонистов и антагонистов.

Проприоспинальная система и функциональные возможности изолированного спинного мозга

Межсегментарные рефлекторные связи. В спинном мозге помимо описанных выше рефлекторных дуг, ограниченных пределами одного или нескольких сегментов, действуют восходящие и нисходящие *межсегментарные рефлекторные пути*. Интернейронами в них служат **проприоспинальные нейроны**, тела которых находятся в сером веществе спинного мозга, а аксоны поднимаются или спускаются на различные расстояния в составе **проприоспинальных трактов** белого вещества, никогда не покидая спинной мозг. Опыты с дегенерацией нервных структур (в которых полностью изолируются отдельные части спинного мозга) показали, что к проприоспинальным нейронам относится большинство его нервных клеток. Некоторые из них образуют **независимые функциональные группы**, ответственные за выполнение автоматических движений, упоминавшихся в начале главы (**автоматических программ** спинного мозга). Межсегментарные рефлексы и эти программы способствуют координации движений, запускаемых на разных уровнях спинного мозга, в частности передних и задних конечностей, конечностей и шеи [12, 20]. По-видимому, афферентные импульсы таких межсегментарных рефлексов идут главным образом от вторичных окончаний мышечных веретен, кожных рецепторов и других

афферентов сгибательного рефлекса, но не от волокон Ia и Ib.

Благодаря этим рефлексам и автоматическим программам спинной мозг способен обеспечивать *сложные согласованные движения* в ответ на соответствующий сигнал с периферии или от вышележащих отделов центральной нервной системы. Здесь можно говорить о его **интегративной функции**, хотя следует иметь в виду, что у высших позвоночных (в частности, у млекопитающих) возрастает регуляция спинальных функций высшими отделами центральной нервной системы (процесс **энцефализации**).

Спинальная локомоция. Как уже отмечалось, основные характеристики локомоции, т. е. перемещения человека или животного в окружающей среде при помощи координированных движений конечностей, запрограммированы на уровне спинного мозга [12, 50]. Болевое раздражение какой-либо конечности спинального животного вызывает рефлекторные движения всех четырех; если же такая стимуляция продолжается достаточно долго, могут возникнуть ритмичные сгибательные и разгибательные движения не подвергающихся раздражению конечностей. Если такое животное поставить на тредбан, то при некоторых условиях оно будет совершать координированные шаговые движения, весьма сходные с естественными. Их выполнение обеспечит изолированный спинной мозг в отсутствие обратной афферентации от репеторов, активирующихся во время локомоции.

У спинального животного, анестезированного и парализованного кураре, в определенных условиях можно зарегистрировать ритмично чередующиеся залпы импульсов мотонейронов разгибателей и сгибателей, примерно соответствующие наблюдаемым при естественной ходьбе. Поскольку такая импульсация не сопровождается движениями, ее называют *ложной локомоцией*. Она обеспечивается пока еще не идентифицированными локомоторными центрами спинного мозга. По-видимому, для каждой конечности существует один такой центр. Активность центров координируется проприоспинальными системами и трактами, пересекающими спинной мозг в пределах отдельных сегментов.

Предполагают, что у человека тоже есть спинальные локомоторные центры. По-видимому, их активация при раздражении кожи проявляется в виде **шагательного рефлекса новорожденного**. Однако по мере созревания центральной нервной системы супраспинальные отделы, очевидно, настолько подчиняют себе такие центры, что у взрослого человека они утрачивают способность к самостоятельной активности. Возможно, именно поэтому у больных с *паралегией* (см. ниже) пока еще не удавалось добиться координированной локомоции.

Таким образом, даже на уровне спинного мозга обеспечиваются **запрограммированные (автоматические) двигательные акты**, рассматривавшиеся в начале главы. Подобные *независимые от внешней стимуляции двигательные программы* гораздо шире представлены в высших двигательных центрах. Некоторые из них (например, дыхание) врожденные,

другие же (например, езда на велосипеде) приобретаются в процессе научения. Спинальные и супраспинальные двигательные программы не только не зависят от внешних стимулов, но могут осуществляться и в *отсутствие обратной афферентации* (с. 88).

Параплегия. Вопрос о том, какие движения могут обеспечивать рефлексы изолированного спинного мозга человека, имеет большое практическое значение. Это связано с тем, что случаи травматического *разрыва спинного мозга* (в частности, при автомобильных катастрофах) участились, а современные методы интенсивной терапии, давая возможность спасти жизнь все большего числа таких пострадавших, ставят вопрос об их реабилитации и возвращении к полезной жизни.

Полная **параплегия** (возникающая обычно при разрыве спинного мозга в грудном отделе — от T_2 до T_{12}) сопровождается: (1) мгновенным и окончательным *параличом всех произвольных движений мышц*, иннервируемых от сегментов, расположенных каудальнее места повреждения; (2) полной и окончательной потерей *осознаваемой чувствительности* областей тела, соответствующих этим сегментам; (3) временной *полной арефлексией*, т.е. временным исчезновением всех двигательных и вегетативных рефлексов в тех же областях тела.

В последующие недели и месяцы **двигательные рефлексы** восстанавливаются. При правильном лечении этот процесс проходит через ряд закономерных стадий, хотя возможны и различные индивидуальные отклонения. Таких стадий четыре: (1) *полная арефлексия* (обычно 4–6 недель); (2) период *небольших рефлекторных движений* пальцев ног, в первую очередь — большого (от двух недель до нескольких месяцев); (3) постепенное усиление *сгибательных рефлексов* — сначала большого пальца ноги (рефлекс Бабинского) и голеностопного сустава, затем колена и бедра. *Генерализованные сгибательные рефлексы* в некоторых случаях сопровождаются перекрестными разгибательными. Стопа, особенно подошва, представляет самую чувствительную *рефлексогенную зону* для таких сложных реакций; даже ее слабое тактильное раздражение способно вызвать генерализованный сгибательный рефлекс; (4) в *хронической стадии* (через шесть и более месяцев) обычно продолжают преобладать сгибательные рефлексы, хотя могут усиливаться и *разгибательные*, иногда переходящие в *длительные разгибательные спазмы*. Последние бывают настолько сильными, что больной способен в течение короткого времени стоять без поддержки («спинальное стояние»). Разгибательные рефлексы легче вызвать путем быстрого небольшого растяжения мышц-сгибателей (особенно сгибателей бедра). Таким образом, на этой стадии возбудимость всех рефлекторных путей возрастает. Отклонения от описанной клинической картины, особенно наличие выраженных разгибательных рефлексов или повышение мышечного тонуса вскоре после травмы, обычно служат симптомами неполного разрыва спинного мозга, т.е. прогностическим признаком более полного восстановления двигательных и сенсорных функций [18, 34, 41].

Травматические изменения и восстановление вегетативных рефлексов (в частности, мочеиспускания и дефекации) будут рассмотрены на с. 359; другие аспекты двигательной реабилитации обсуждаются в разд. 5.8.

Спинальный шок. Обратимое угнетение двигательных и вегетативных рефлексов после разрыва спинного мозга называется **спинальным шоком**. В экспериментах на животных он возникает также при функциональной блокаде спинного мозга путем местного охлаждения или анестезии. Если в период

восстановления рефлексов после первой его перерезки произвести ниже нее вторую, спинальный шок уже не развивается. Очевидно, главный фактор его возникновения — утрата связей с остальными отделами центральной нервной системы.

О **причинах спинального шока** и механизмах восстановления рефлексов известно очень мало. Перерезка нисходящих путей отключает множество возбуждающих входов спинальных нейронов; возможно, тормозные спинальные интернейроны растормаживаются. Оба эти фактора приведут к сильному подавлению активности рефлекторных дуг, клиническим проявлением которого будет арефлексия. В настоящее время остается открытым вопрос о механизмах восстановления конкретных спинальных функций, а также о причинах большой длительности (несколько месяцев) восстановительного периода у человека, в то время как у лягушек он составляет несколько минут, у хищных млекопитающих — часы, у макаков — дни или недели, а у человекообразных обезьян — недели или месяцы.

5.4. Двигательные центры ствола головного мозга

Иерархическое положение центров ствола мозга; методы исследования. Во введении к этой главе отмечалось, что активность мотонейронов координируют двигательные центры. Именно они, расположенные в коре больших полушарий и стволе мозга, обеспечивают тонко отрегулированное пространственно-временное распределение активности популяций мотонейронов, благодаря которому адекватные движения сочетаются с необходимой коррекцией позы (рис. 5.1). У млекопитающих, особенно у приматов, главная роль в двигательном контроле принадлежит коре больших полушарий. Насколько независимы от нее **стволовые центры** и правомочно ли вообще рассматривать эти системы по отдельности?

Ответ на такой вопрос дает анализ филогенеза. У низших позвоночных стволые центры в значительной степени независимы: если они интактны, повреждения переднего мозга не приводят к существенным двигательным нарушениям. Ситуация меняется в процессе эволюции мозга. У млекопитающих (особенно явно — у приматов) регулирующее влияние стволых двигательных центров на спинальные нейронные сети подчинено коре больших полушарий. У этих животных повреждения переднего мозга вызывают гораздо более глубокие нарушения движения.

Классический метод изучения функций стволых центров состоит в *устранении связей с вышележащими отделами ЦНС*, что позволяет выявить возможности независимой работы этих центров, в частности их роль в регуляции позы и мышечного

тонуса. Подобные опыты с перерезками на разных уровнях ствола мозга лабораторных у животных проводились еще в начале века. Результаты их до сих пор помогают разобраться в нарушениях позных функций и мышечного тонуса при заболеваниях человека [14, 19, 20, 21].

Однако этот метод не свободен от недостатков. Интерпретация роли конкретного отдела мозга по двигательным нарушениям спорна по двум главным причинам. Во-первых, *двигательные центры входят в состав системы, которая страдает как единое целое при удалении хотя бы одной части*; функционирование системы обеспечивается взаимодействием и координацией многих иерархически или параллельно организованных центров. Во-вторых, нужно учитывать, что за острой фазой повреждения следует *длительный процесс реорганизации ЦНС* (см. разд. 5.8). Тем не менее, если не забывать об этих ограничениях, тщательный количественный анализ экспериментальных нарушений может дать ценные сведения о роли определенных центров ствола головного мозга в конкретных двигательных функциях.

Ниже описаны наблюдения, доказывающие фундаментальное участие этих центров в **регуляции позы** тела, хотя у животного, лишённого переднего мозга, такая регуляция уже не интегрирована с контролем целенаправленных движений. Влияние ствола осуществляется через **нисходящие пути в спинной мозг**, о которых накоплено много анатомических и электрофизиологических (опыты со стимуляцией и регистрацией активности) данных. В последнее время главное внимание исследователей направлено на сложные механизмы поддержания **вертикального положения тела** (в том числе, при ходьбе) у человека, а также управления **запрограммированными автоматическими движениями**.

Движения децеребрированных животных и децеребрационная ригидность

Метаболические потребности переднего мозга (особенно коры больших полушарий и базальных ганглиев), а также таламуса выше, чем у более глубоких стволовых центров. Поэтому даже кратковременная аноксия (например, при временной остановке сердца) может избирательно и необратимо повредить передний мозг. Жизненно важные сосудодвигательные и дыхательные центры ствола мозга в таких случаях часто остаются интактными, обеспечивая выживание больного в чисто «вегетативном» состоянии. Все интеллектуальные способности, включая речь и произвольные движения, в таких случаях исчезают; у больного наступает **смерть мозга** (точнее говоря, **смерть переднего мозга**). Вслед за этим нередко сразу же развивается ригидность мышц, особенно разгибателей и шейных. Это хорошо известное патологическое состояние человека послужило отправным пунктом для подробного исследования функций ствола мозга в экспериментах на животных.

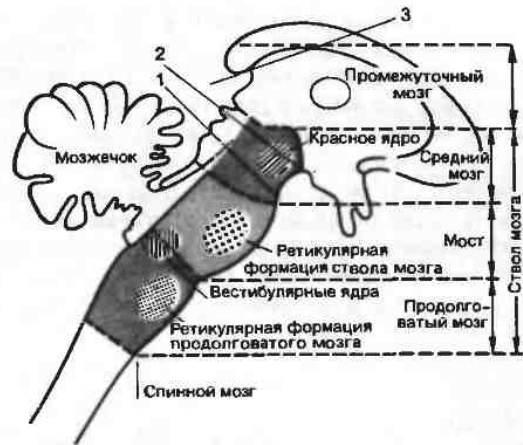


Рис. 5.13. Схема расположения двигательных центров в стволе мозга (продолговатом мозгу, мосте и среднем мозгу). Нарушая связь с отделами мозга, расположенными выше каждой из трех указанных линий перерезки, получают соответственно децеребрированное (1), мезенцефальное (2) и таламическое (3) животное. Подробнее см. в тексте

Децеребрационная ригидность. Классическая **децеребрация** (перерезка на уровне 1, рис. 5.13) состоит в удалении части мозга, расположенной роstralнее задней половины среднего мозга. Сразу же после такой операции развивается обширная мышечная ригидность, особенно у мышц, противодействующих силе тяжести. Этот повышенный мышечный тонус, называемый **децеребрационной ригидностью**, проявляется в сильном сопротивлении растяжению. **Рефлекторную природу** подобной ригидности доказывает ее ослабление или исчезновение после перерезки дорсальных корешков (отключающей рефлекторные дуги). Мгновенное появление ригидности объясняют растормаживанием; считается, что высшие двигательные центры переднего мозга и мозжечка в норме тормозят стволовые центры. Децеребрированное животное можно поставить на ноги, и оно будет стоять благодаря чрезмерному тону мышц-разгибателей, как бы карикатурно имитируя нормальную позу. Однако ее тонкая регуляция отсутствует, и при малейшем толчке животное падает.

Двигательные функции после перерезки мозга на других уровнях. У мезенцефального животного остается интактным весь средний мозг (перерезка на уровне 2, рис. 5.13). При этом двигательная активность нарушается не так глубоко, как в случае децеребрации: животное способно самостоятельно стоять, ригидность у него выражена гораздо слабее. Более совершенная двигательная регуляция объясняется сохранением **красного ядра** среднего мозга. У таламического животного (перерезка на уровне 3,

рис. 5.13) остается интактным и промежуточный мозг, а операция применяется главным образом при исследованиях локомоции, потому что ритмичные шаговые движения в данном случае либо происходят спонтанно, либо их легко вызвать. Однако такая локомоция напоминает движения автомата и лишена «изящества» нормальной ходьбы. Наконец, после обширной декортикации, оставляющей интактными базальные ганглии, хорошо сохраняется весь двигательный репертуар, по крайней мере у грызунов и хищников, хотя последовательность движений также автоматическая. Во многих случаях локомоция становится очень упорной: животное пытается продвигаться вперед, невзирая на препятствия.

Участвует ли промежуточный мозг в высшей двигательной регуляции? Как отмечается в разд. 16.5, у бодрствующего животного можно вызвать сложные последовательности движений путем ритмической электрической стимуляции промежуточного мозга. При этом наблюдаются типичные формы поведения, неотличимые от нормальных врожденных (инстинктивных) реакций. Например, при стимуляции определенной области гипоталамуса без всякого внешнего повода возникает агрессивное поведение со всеми сопровождающими его вегетативными реакциями (расширение зрачков, пилоэрекция, повышение артериального давления и частоты пульса). Нервные механизмы такого явления неизвестны, однако маловероятно, чтобы его причиной была активация «программы агрессии» в особом «центре агрессии». Возможно, при достижении определенного порога искусственный стимул активирует медиаторные системы, «запускающие» подкорковые или корковые механизмы.

Статические и статокинетические рефлексы [14, 19]. У животных с повреждениями переднего мозга (особенно таламических) проявляется, правда в утрированной форме, ряд **позных** и **выпрямительных рефлексов**. Они позволяют в ответ на определенные стимулы *перераспределять мышечный тонус* (рефлексы сохранения позы) или *нормализовать положение тела* (выпрямительные рефлексы). Статические рефлексы наблюдаются в состоянии покоя, а статокинетические связаны с изменениями положения в пространстве. Первые обеспечивают удержание частей тела (например, головы) на месте, вторые корректируют ориентацию конечностей при смене его положения.

В позных рефлексах участвуют преимущественно мышцы туловища и проксимальных отделов конечностей. Сигналы, поступающие к нам по олиго- и полисинаптическим путям, возникают в *афферентах шейных мышц и лабиринта* (вестибулярного аппарата)—отсюда термин **тонические шейные лабиринтные рефлексы**. Два эти вида афферентации, запуская такие рефлексы, взаимодействуют. Недавние электрофизиологические исследования показали, что рефлекторная коррекция позы обусловлена *мультимодальной сенсорной конвергенцией*, в которой участвуют также *кожные и зрительные афференты*.

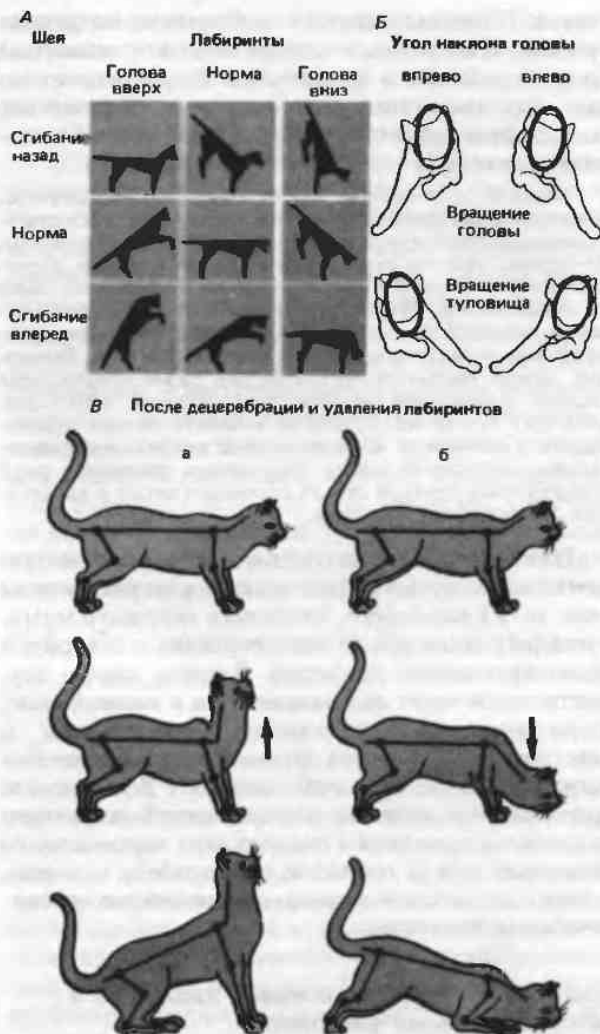


Рис. 5.14. А. Тонические шейные и лабиринтные рефлексы и их совместные эффекты; показаны главные оси тела четвероногого животного в боковой проекции [20]. Б. Влияние на положение конечностей поворотов головы (*вверху*) и туловища при иммобилизации головы (*внизу*) [20]. Положение туловища показано красным контуром. В. Тонические шейные рефлексы у кошки с удаленным вестибулярным аппаратом. При пассивном поднимании головы (*красная стрелка* в колонке а) тонус разгибателей задних конечностей снижается, а разгибателей передних конечностей повышается. Противоположный эффект наблюдается при пассивном опускании головы (*красная стрелка* в колонке б)

На рис. 5.14 показано, как это происходит при изменениях угла наклона головы и туловища. Такие же автоматические реакции существуют и у человека; хотя они нами совершенно не осознаются, речь идет о механизмах, содействующих осуществлению

произвольных движений, т. е. входящих в их систему. Раньше было важно выяснить свойства позных рефлексов у «неполноценного» животного; в настоящее время их рассматривают главным образом как основу преднамеренных, целенаправленных движений [22, 23].

Весьма важно, особенно когда речь идет о тонических позных рефлексах, не рассматривать рефлекторную деятельность как чисто автоматическую, при которой сенсорный вход неизбежно вызывает двигательную реакцию. В действительности рефлекс — это тонко управляемый процесс, который могут вызывать и в значительной степени регулировать высшие центры произвольной двигательной системы. Автоматизм тонических позных рефлексов проявляется только в особых ситуациях, например у новорожденных (с еще не сформировавшимся окончательно передним мозгом) или у больных с церебральными нарушениями.

Поддержание вертикальной позы тела у человека и ее модификации во время движений

Способность человека к прямохождению с опорой на относительно малую площадь ступней сама по себе демонстрирует удивительные возможности регуляции, если учесть, что дыхание и всевозможные активные движения рук и туловища вызывают непрерывные смещения центра тяжести тела, которые требуют активной компенсации. Как показывают электромиограммы испытуемых, каждое такое «возмущение» (например, подъем грудной клетки во время вдоха) действительно запускает цепные реакции мышц туловища и конечностей, так называемые **позные синергии**. Их часто изучают на испытуемых, стоящих на подвижной платформе, с помощью которой стопы могут внезапно отклоняться вниз или вверх (как при катании на лыжах). При клиническом обследовании неврологических больных такой метод (**постурографии**) оказался очень полезным для количественного анализа нарушения позных функций.

Электромиографически изменяемая активность мышц нижних конечностей и туловища в ответ на движение платформы носит рефлекторный характер. Наиболее высокоамплитудные и функционально значимые компоненты регистрируемых кривых появляются с латентным периодом 100–150 мс; такое большое время рефлекса свидетельствует о сложной обработке сигналов в ЦНС с вовлечением супраспинальных структур. *Эффект синергичной реакции всегда стабилизирующий, предотвращающий падение человека вперед или назад.*

Величина отдельного рефлекторного ответа при повторении несколько раз одного и того же теста изменяется в сторону постепенной оптимизации стабилизирующего эффекта. Такая *«зависимая от ситуации» адаптация* требует участия высших двигательных центров, в частности мозжечка; в ее основе лежит комплексная (до сих пор детально не

изученная) обработка информации, передаваемой проприоцептивными, вестибулярными и зрительными афферентами. Во всяком случае у системы поддержания позы наверняка иерархическая организация, схематически отраженная на рис. 5.1: **местные рефлекторные механизмы** подчинены **длинным функциональным петлям**, включающим супраспинальные центры. *«Длиннопетлевые рефлексы»* тоже выполняются автоматически, но их сила и эффекты зависят от конкретной ситуации.

На примере дыхания можно видеть, что **позной компенсации** требуют возмущения не только внешнего происхождения, но и связанные с **движениями собственного тела**. Постурографический анализ компенсации целенаправленных движений обнаружил интересный факт: она происходит не с характерной для рефлексов задержкой, а во время или даже с опережением преднамеренного движения. Впечатляющий (и легко воспроизводимый) опыт представлен на рис. 5.15. Испытуемого просят закрыть глаза, поддерживать рукой груз (рис. 5.15, А). Когда экспериментатор неожиданно его убирает, рука испытуемого непроизвольно движется вверх. На электромиограмме регистрируется снижение активности двуглавой мышцы спустя примерно 60 мс. В этом случае **внешнее возмущение** вызвало классический **«разгрузочный рефлекс»**. Поскольку для рефлекторного снижения активности двуглавой мышцы потребовалось некоторое время, произошла непродолжительная дестабилизация положения предплечья. В опыте, показанном на рис. 5.15, Б, испытуемый убирает груз сам, и его предплечье остается неподвижным. Как показывает электромиограмма, в этом случае двуглавая мышца получает от мотонейронов сигнал, ведущий к снижению ее активности еще до удаления груза — примерно в тот момент, когда другая рука за него берется.

Такие **опережающие позные синергии** можно продемонстрировать во многих опытах. Электромиографический анализ позной двигательной системы человека позволяет сделать общий вывод: *компенсаторные механизмы бывают как рефлекторными, так и запрограммированными.*

Иерархические влияния на запрограммированные автоматические движения: локомоция и жевание

Автоматические движения представляют собой элементы (подпрограммы) двигательной системы, находящиеся под влиянием вышележащих двигательных центров. Эту точку зрения иллюстрируют два примера [2, 12, 50]. Как отмечалось в разд. 5.3, в спинном мозге млекопитающих (скорее всего, и человека) находятся **«генераторы шагания»**. Однако эти спинальные нейронные сети обеспечивают лишь **стереотипные шагательные ритмы**, подвержен-

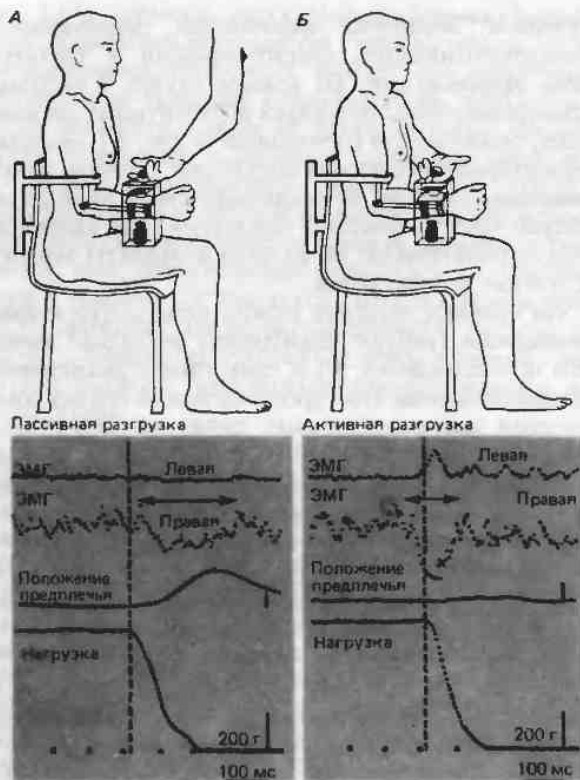


Рис. 5.15. Сравнение реакций на пассивную (А) и активную (Б) разгрузку. Вверху: испытуемый поддерживает рукой груз; угол его локтевого сустава и нагрузка записываются. Внизу (кривые сверху вниз): электромиограммы (ЭМГ) левой и правой двуглавых мышц плеча; положение предплечья (угол сустава); нагрузка на него. Груз приподнимали последовательно 10 раз и усредняли данные. Красной стрелкой показан период снижения электромиографической активности. При пассивной разгрузке (А) оно рефлекторное, а при активной (Б) — опережающее, т.е. происходит почти одновременно с сокращением левой двуглавой мышцы (Hugon, Massion, Wiesendanger, 1982, *Phlùgers Arch.*, 393: 292)

ные различным модифицирующим влияниям со стороны супраспинальных центров, адаптирующих движения к особенностям поверхности земли и другим обстоятельствам. Кошка, передвигаясь по открытому пространству, непрерывно изменяет свою целенаправленную локомоцию в зависимости от тактильных, обонятельных, зрительных и слуховых сигналов; например, программа «выслеживания» внезапно сменяется программой «атаки». У человека супраспинальный контроль спинальных генераторов шагания должен быть развит особенно хорошо, как и общая регуляторная система головного мозга. При потере супраспинального управления (например, при параличе с полным разрывом спинного мозга) человек (в отличие от

низших млекопитающих) теряет способность к шагательным движениям. Экспериментальных данных о роли коры больших полушарий в локомоции очень мало. Больше сведений о **локомоторном центре ствола мозга**, расположенном в среднем и промежуточном мозгу. Эта «локомоторная полоска», по-видимому, способствует локомоторной активности в целом и при слабой электрической стимуляции либо индуцирует шагательный ритм, либо усиливает и ускоряет уже начавшуюся локомоцию. Аналогичный эффект вызывает системное введение катехоламинов, что позволяет предполагать катехоламинергическую природу передачи сигналов из стволовых центров.

Проприоцептивные и кожные стимулы также влияют на локомоцию: они могут **индуцировать** и **поддерживать** шагательные ритмы. Однако обратные афферентные связи от периферических рецепторов для локомоторной активности необязательны, поскольку ее можно наблюдать даже после отключения всех сенсорных входов спинного мозга (деафферентации). Сенсорная обратная связь во время ходьбы исчезает и у животного, парализованного кураре, когда **предотвращается выполнение движений**. Тем не менее и в этих условиях электрическая стимуляция локомоторной полоски вызывает ритмичную импульсацию, которую можно зарегистрировать в мышечных нервах. Такая реакция называется **ложной локомоцией** (см. также разд. 5.3).

Жевание — еще один пример программы автоматического ритма. Обычно сигналом для его начала служит поступление в ротовую полость твердой пищи, но жевание, подобно локомоции, может иницироваться и произвольно. Даже **децеребрированные животные** без затруднений совершают **ритмичные жевательные движения**, когда им в рот кладут пищу. Такие движения можно вызвать (особенно легко — у грызунов) путем электрической стимуляции определенной области ствола мозга («**жевательного центра**»). У человека подобные стволовые центры, по-видимому, регулируются в первую очередь лобными и височными областями коры больших полушарий. У больных с обширными повреждениями этих областей нередко наблюдаются автоматические жевательные движения (т.е. спонтанное беспричинное жевание). У здорового человека **причмокивающие автоматические движения губ** время от времени происходят во сне; вероятно, это обусловлено тем, что в это время соответствующие генераторы ритмов не контролируются корой больших полушарий.

Нисходящие пути двигательных центров ствола мозга; влияние коры больших полушарий

Крупноклеточная (магноцеллюлярная) часть красного ядра (*nucleus ruber*), вестибулярные ядра,

медиальные части ретикулярной формации и крыша (tectum) среднего мозга составляют **двигательные стволовые центры**, которые *регулируют спинальные двигательные механизмы* посредством своих нисходящих путей (см. Kuipers в [2]). У многих млекопитающих сохраняется значение руброспинального тракта, аналогичного по своим функциям пирамидному, но у человека эта система присутствует лишь в рудиментарной форме и не очень важна. Остальным нисходящим путям принадлежит главная роль в **регуляции позных функций**. Такое супраспинальное влияние является постоянным (т.е. тоническим); следовательно, оно должно способствовать активности главным образом мышечных групп, противодействующих силе тяжести, к которым относятся разгибатели конечностей и мускулатура туловища. Некоторые нисходящие волокна, в частности медиальный вестибулоспинальный тракт, достигают только шейного отдела спинного мозга. Они действуют на мышцы шеи, изменяя положение головы в зависимости от информации, поступающей от вестибулярного аппарата.

Тоническое влияние двигательных центров ствола мозга обнаруживается в следующих опытах. При электрической стимуляции его латеральных частей у животных с децеребрационной ригидностью мышечный тонус повышается, а при стимуляции медиальных частей ригидность исчезает на весь период раздражения. Однако связи между этими возбуждающими и тормозными центрами и конкретными трактами до сих пор не выявлены. Как показали недавние микроэлектрофизиологические исследования, активность вестибуло- и ретикулоспинальных волокон распространяется на несколько сегментов. Можно, следовательно, предполагать, что **позные синергии** обеспечиваются обширным ветвлением этих нисходящих путей. Их нейроны-мишени представляют собой главным образом интернейроны, хотя показаны и прямые (т.е. моносинаптические) связи с α - и γ -мотонейронами.

Иерархическая организация распространяется выше стволовых двигательных центров, поскольку они, в свою очередь, **подчиняются коре больших полушарий**. В самом деле, существует определенный параллелизм между прямой связью коры со спинным мозгом через пирамидный тракт (см. разд. 5.7) и непрямым его контролем со стороны коры через стволовые центры, которые, таким образом, нельзя считать независимыми регуляторами позных двигательных функций. Поскольку значительная часть воздействий коры на спинной мозг опосредуется, очевидно, именно этими «низшими» центрами, они должны также обслуживать целенаправленные движения. Такой вывод подкрепляется результатами опытов на животных с перерезкой пирамидного тракта [53], у которых целенаправленные движения сохраняются удивительно хорошо (см. также разд. 5.7).

Непрямые системы (в частности, кортикоспинальная и базальные ганглии) в свое время назывались вместе «**экстрапирамидной системой**». Этот термин не следует употреблять, поскольку он вносит путаницу. Долгое время базальные ганглии, как и обсуждавшиеся выше стволовые центры, считались промежуточной станцией переключения для систем, проецирующихся от коры на спинной мозг. До сих пор сохраняется клинический термин «**экстрапирамидные заболевания**», обозначающий нарушения базальных ганглиев. Хотя, как будет показано в разд. 5.6, представление о месте последних в двигательной системе кардинальным образом изменилось, название «**экстрапирамидная система**» осталось прочно закрепленным за ними, поэтому применительно ко всем непрямым путям, ведущим от коры через двигательные стволовые центры в спинной мозг, рекомендуется использовать термин «**непирамидная система**».

Открытие новых нисходящих трактов. В последние годы разработаны и стали широко применяться новые нейроанатомические методы, в том числе изучения аксонного транспорта, позволяющего выявить нейронные связи, а также гистохимические и иммунофлуоресцентные методы идентификации специфических медиаторных систем. В результате удалось обнаружить ряд дополнительных нисходящих систем. Появились серьезные указания на то, что нисходящая **норadrenergическая система** от голубого пятна (locus coeruleus), вероятно, вместе с небольшим числом дофаминергических волокон служит **модулирующим элементом** в регуляции спинальных двигательных механизмов. Как уже упоминалось, локомоторные ритмы и стереотипные жевательные движения можно вызвать введением катехоламинов. Как электрическая стимуляция голубого пятна, так и местное введение незначительного количества норadreналина существенно модулируют спинальные рефлексy. Сообщается об аналогичном влиянии **нисходящих серотонинергических волокон**, берущих начало в ядрах шва каудальной части ствола мозга.

Нейроны, образующие нисходящие связи со спинным мозгом, обнаружены также в ядрах дорсальных столбов, интерстициальном ядре Кахалы и ядрах гипоталамуса. Функциональное значение всех этих неклассических нисходящих систем неясно. Наряду с прямым влиянием на спинальные двигательные механизмы не исключено их участие в *регуляции вегетативных функций* и центробежном контроле *соматосенсорной передачи* (см. разд. 9.12).

5.5. Мозжечок

Общие представления о роли мозжечка в двигательной системе. Многое из того, что известно о функциях мозжечка (cerebellum), связано с наблюдениями неврологов-клиницистов. Больные с его повреждениями (опухолью или воспалительными очагами при рассеянном склерозе) не парализованы и у них не нарушена чувствительность, хотя мозжечок получает в основном сенсорные сигналы и дает проекции к двигательным центрам. Симптоматика

мозжечковых патологий характеризуется аномальным выполнением движений и исчезновением сопряжения между ними и позой. Следовательно, мозжечок участвует в сенсомоторной интеграции и выполняет важную функцию координации движений.

Мозжечковые симптомы зависят от места повреждения. Патология *медиальной области* вызывает нарушения позных двигательных функций, а также глазодвигательного механизма, тогда как *латеральные* поражения сказываются главным образом на целенаправленных движениях и речи.

Функциональная двойственность мозжечка, обнаруживаемая при клинических наблюдениях, соответствует его *структурной и филогенетической двойственности*. Упрощая, можно сказать, что его филогенетически более древние медиальные структуры получают спинальные, вестибулярные и зрительные сигналы и тесно связаны с двигательной системой (двигательными центрами спинного мозга и ствола), тогда как к развившимся позже латеральным элементам (полушариям) информация идет прежде всего от коры мозга, к которой от них в свою очередь направляются восходящие пути. Эти неврологические и анатомические особенности приводят к выводу, что медиальная часть мозжечка осуществляет главным образом *регуляцию и коррекцию* движений в ходе их выполнения, а его *полушария* больше участвуют в подготовке, *программировании* движений. Кроме того, недавно выявлены долговременные изменения синаптической передачи сигналов в мозжечке. Полагают, что такая пластичность играет роль в долговременной двигательной адаптации и двигательном обучении.

Микроструктура и нейронные функции

«Кристаллическая» микроструктура коры мозжечка. О структурных связях и их функциях в коре и ядрах мозжечка накоплено множество экспериментальных данных. Поверхность его коры очень велика благодаря множеству складок (*листоков*, рис. 5.16); если бы их можно было расправить, ее площадь составила бы 17×120 см. Микроструктура всех листков одинакова; регулярное распределение нервных элементов в каждом из них напоминает структуру кристалла. Такая организация очень благоприятна для физиологического исследования, поскольку позволяет делать обобщения о принципах работы всего мозжечка.

В 1960-е гг. уникальное совместное исследование Экклза, Ито, Сентаготаи [7] и их коллег продемонстрировало основные характеристики функциональных связей и природу медиаторных веществ в нейронных сетях мозжечка. На рис. 5.17 представлены упрощенная схема слоистой структуры

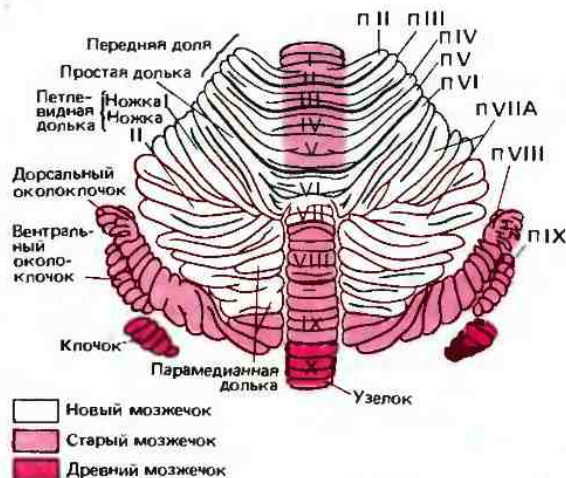


Рис. 5.16. Схема областей коры мозжечка приматов (обезьяны). Передняя доля «открыта» и представлена в той же плоскости, что и задняя. Дольки обозначены римскими цифрами (I–IX), а соответствующие части полушарий символами III–PIX. Филогенетическое подразделение мозжечка показано белым, розовым и красным цветом. У коры характерная складчатая структура, образованная множеством листков [10]

листка, регулярная палисадоподобная организация дендритных ветвлений клеток Пуркинью, проходящие под прямым углом через эту зону параллельные волокна, медиаторы для разных пунктов изображенной микросети. Над слоем тел клеток Пуркинью (у человека их около 15 млн.) располагается *молекулярный слой* из плотной сети их дендритов, клеток Гольджи, а также аксонов параллельных волокон. В этом нейропиле рассеяны тела интернейронов (звездчатых и корзинчатых клеток). Под слоем клеток Пуркинью находятся *гранулярный (зернистый) слой* с многочисленными клетками-зернами (более 2 млн. на 1 мм^3 !), содержащий также тела клеток (интернейронов) Гольджи.

К каждой клетке Пуркинью подходит одно лазающее (лиановидное) волокно, а каждое такое волокно дает ответвления к 10–15 клеткам Пуркинью. Обвиваясь вокруг дендритного дерева этой клетки, оно формирует здесь множество возбуждающих синапсов, что обеспечивает исключительную надежность синаптической передачи. *Мишистые волокна* образуют синаптические контакты с дендритами *клеток-зерен*. Обширное терминальное ветвление, т. е. *дивергенция связей*, этих волокон обеспечивает возбуждение ими большого количества клеток в коре мозжечка.

Аксоны клеток-зерен Т-образно разделяются на два *параллельных волокна*, идущих вдоль листка в противоположных направлениях. Подсчитано, что через дендритное дерево каждой клетки Пуркинью проходят под прямым углом к нему свыше 200 000

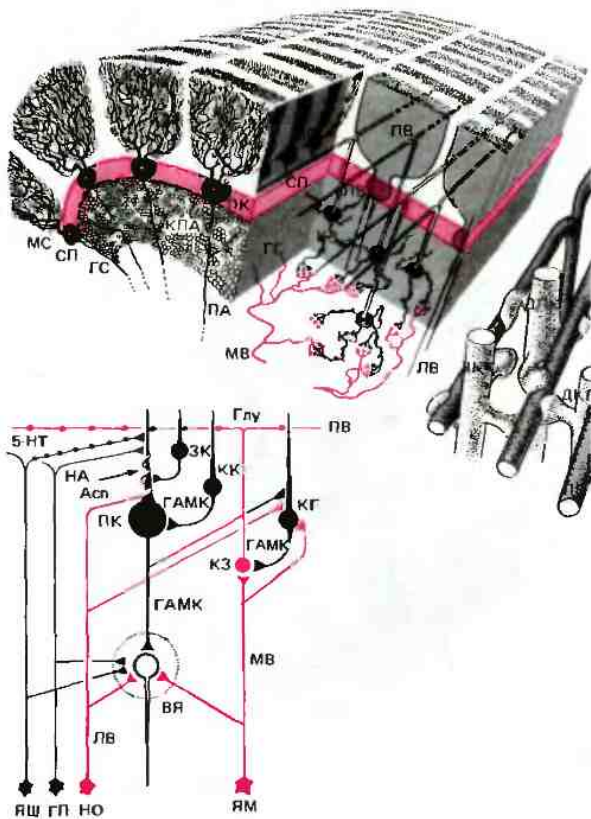


Рис. 5.17. Нейронная организация коры мозжечка. *Вверху слева:* схема поперечного среза через листок. Показаны молекулярный слой (МС), слой клеток Пуркинье (СП) и гранулярный слой (ГС); видны мощные дендритные ветвления клеток Пуркинье. От клетки Пуркинье (ПК) в белое вещество мозжечка идет аксон (ПА), посылающий обратные коллатерали (КПА). Клетки Пуркинье располагаются правильными рядами как поперек, так и вдоль листка. У клеток-зерен (КЗ) есть Т-образные аксоны, идущие вдоль листка в виде параллельных волокон (ПВ) и образующие множество синаптических контактов с дендритами клеток Гольджи (ДКГ), корзинчатых клеток (ДКК) и клеток Пуркинье (ДПК). Эти контакты с шипиками дендритов показаны увеличенными *вверху справа*. *Внизу:* главные синаптические контакты в листке. Входные сигналы поступают через мшистые волокна (МВ) от ядер моста (ЯМ), параллельные волокна (ПВ), лиановидные волокна (ЛВ) от нижней оливы (НО), серотонинергические волокна от ядер шва (ЯШ) и норадренергические волокна от голубого пятна (ГП). Клетки Пуркинье (ПК) – единственные выходные элементы коры мозжечка. Звездчатые клетки (ЗК), корзинчатые клетки (КК) и клетки Гольджи (КГ) представляют собой местные интернейроны. *Черным* показаны ГАМКергические тормозные клетки. Возбуждающими медиаторами служат аспартат (Асп) и, возможно, глутамат (Глу). В коре мозжечка много также серотонина (5-НТ) и норадреналина (НА). Нейроны-мишени клеток Пуркинье находятся в ядрах мозжечка и в комплексе вестибулярных ядер (ВЯ) (по [7, 13] с изменениями)

таких волокон. Благодаря им на клетках коры мозжечка происходит **конвергенция** огромного количества мшистых волокон.

Наконец, в кору мозжечка идут из ствола мозга: *норадренергические* волокна от голубого пятна и *серотонинергические* от ядер шва; их роль пока не ясна.

Клетки Пуркинье обеспечивают выход сигналов из коры мозжечка. Они оказывают тормозное действие на его собственные и вестибулярные ядра. В некоторых точках этой обладающей своими входами и выходами сети передача сигнала может быть заторможена различными *интернейронами* (клетками Гольджи, корзинчатыми и звездчатыми клетками). Фоновая активность клеток Пуркинье тонически тормозит нейроны-мишени ядер мозжечка и вестибулярных ядер. Усиление активности клеток Пуркинье относительно фоновой активности, обусловленное возбуждающими сигналами мшистых и лиановидных волокон, углубляет **торможение**, а ее ослабление под влиянием тормозных интернейронов **растормаживает** нейроны-мишени. Сочетание постоянной высокой фоновой активности нейронов выходных ядер мозжечка и многочисленных тормозных процессов в его коре определяет распределение возбуждения этих ядер с тонкой пространственно-временной настройкой и возможностью развития противоположных по характеру реакций.

Модульная организация коры мозжечка в виде продольных микрополосок. Несмотря на однородность микроструктуры, в функциональном плане кора мозжечка состоит из продольных модульных блоков; в основу их выделения положены **специфические взаимоотношения между входами и выходами**. По анатомическим и микроэлектрофизиологическим данным лиановидные волокна от отдельных секций нижней оливы дают строго топологические проекции к коре мозжечка в виде **продольных полосок** [13]. Эти полоски, в свою очередь, топологически проецируются к продольным колонкам в нижележащих ядрах мозжечка. В противоположность этому, у системы мшистых волокон более широкие проекции, контролирующие несколько таких микрозон коры.

Согласно недавно выдвинутой гипотезе, каждая из только что описанных микрозон [13] связана с выполнением специфической функции. Основанием для этой гипотезы послужило наблюдение, что **микрозона клочка** ответственна за адаптивную регуляцию **вестибуло-окулярного рефлекса** – автоматического поворота глаз в сторону, противоположную вращению головы (см. разд. 11.7 и 12.1). Он служит для **стабилизации изображения на центральной ямке** сетчатки и должен очень точно координироваться с процессом зрения. В микрозону клочка поступает достаточно информации для настройки такого рефлекса, поскольку через мшистые волокна она получает сигналы от вестибулярных афферентов, а через лиановидные – зрительные стимулы; кроме того, эта микрополоска тормозит вестибуло-оку-

лярный рефлекс с помощью своих проекций к вестибулярному ядру [13].

Пластичность функций мозжечка, двигательная адаптация и двигательное научение. Роль мозжечка в двигательной адаптации продемонстрирована экспериментально. Если нарушить зрение (например, поместив перед глазами призмы), только что упоминавшийся рефлекс компенсаторного движения глаз при поворотах головы уже не будет соответствовать получаемой мозгом зрительной информации. Испытуемому в очках-призмах сначала очень трудно правильно перемещаться в окружающей среде, однако, как это ни удивительно, через несколько дней он приспосабливается к аномальной зрительной информации. При этом заметны четкие количественные изменения вестибуло-окулярного рефлекса, его долговременная адаптация. Опыты с разрушением нервных структур показали, что такая двигательная адаптация невозможна без участия мозжечка.

Ее нервные механизмы пока не ясны. Однако продолжительные изменения частоты импульсации клеток Пуркинье, наблюдаемые при блокаде возбуждающего входа от лиановидных волокон [39], свидетельствуют о возможности долговременных взаимодействий последних с системой мшистых волокон. Эта мысль, впервые высказанная Марром и Альбус (D. Marr, J. S. Albus), сейчас получает экспериментальное подтверждение [13].

Пластичность функции мозжечка и существование продольных микрозон важны также для **двигательного научения**. Приведем два примера. Первый связан с выработкой инструментального условного рефлекса у обезьяны с оценкой времени реакции; в ходе обучения животного выполнению двигательной задачи регистрируется cerebellar-cerebral передача сигнала. Оказалось, что по мере улучшения времени реакции постепенно возрастает амплитуда составного потенциала, возникающего в коре больших полушарий в ответ на зрительный стартовый сигнал, проходящий через мозжечок. В таких же условиях после его предварительного повреждения у обезьян отмечено лишь рудиментарное двигательное научение, даже при длительной их тренировке [43].

Другой пример касается рефлекса закрывания глаз у кроликов. Мигание вызывается легким прикосновением к роговице. При сочетании этого стимула со слуховым сигналом легко вырабатывается условный рефлекс; один только звук начинает приводить к закрыванию глаз. *Выработка классического условного рефлекса по Павлову (см. разд. 6.5) может рассматриваться как простая модель двигательного научения.* Определенные области мозжечка и нижней оливы оказались необходимыми для возникновения и сохранения такого рефлекса [38].

Соматотопическая организация мозжечка [13]. Мозжечок получает обширные входы от *восходящих спинальных трактов и афферентов тройничного нерва*. Соматотопическая организация этих соматосенсорных проекций сначала была прослежена в общей форме методом вызванных потенциалов. Только недавно регистрация активности индивидуальных клеток позволила разработать схему **комплексной микроорганизации** мозжечка. При исследовании со-

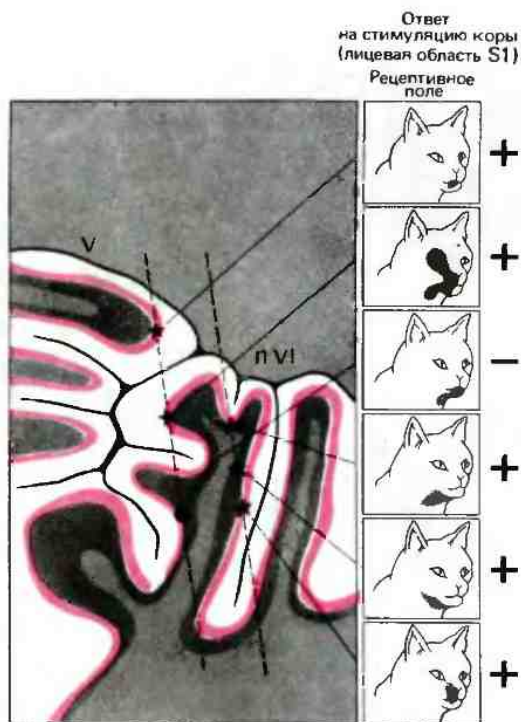


Рис. 5.18. Мелкие рецептивные поля шести клеток Пуркинье, активность которых регистрировалась двумя микроэлектродами, введенными в дольки V и PVI. Характерный ответ в виде потенциала действия свидетельствует об активации этих клеток лиановидными волокнами. Все клетки, кроме одной, реагировали также на электрическую стимуляцию контралатеральной коры больших полушарий (лицевой области S1) [T. S. Miles, M. Wiesendanger, J. Physiol. (Lond.), 245, 425, 1975]

матосенсорных проекций мшистых волокон в **гранулярном слое** обнаружено, что небольшие участки ипсилатеральной поверхности тела представлены здесь в виде **дискретных резко ограниченных проекционных зон** (фракционная соматотопия). Удивительной особенностью этой организации оказалось наличие множества иногда удаленных друг от друга зон, представляющих идентичные или сходные поверхностные участки. На рис. 5.18 можно видеть примеры **дискретных рецептивных полей** клеток Пуркинье, расположенных в одном листке мозжечка и возбуждаемых через *лиановидные волокна*. Как правило, на клетки Пуркинье влияют и соответствующие соматотопические области контралатеральной коры больших полушарий.

Однако у двигательных функций отчетливой соматотопической организации нет. Очаговые повреждения мозжечка сопровождаются **двигательными нарушениями** преимущественно на **ипсилатеральной стороне**, однако обычно они не ограничиваются конкретными частями тела. По-видимому,

затрагиваются те или иные системы регуляции – глазодвигательных функций, равновесия, речи и т. д. – в зависимости от локализации повреждения. Этот вопрос будет обсуждаться в следующем разделе.

Многие новые экспериментальные наблюдения, которые здесь лишь вскользь упоминались, представляют существенный теоретический интерес. Учитывая их значение для медицины, ниже будет рассмотрено влияние на функции мозжечка его повреждений.

Функции медиальных структур мозжечка

Рабочая гипотеза, касающаяся общего принципа деятельности медиальных структур мозжечка, проиллюстрирована рис. 5.19. Эта схема основана как на выявленных нервных связях, так и на клинических наблюдениях [10]. Главная ее идея в том, что *мозжечок – это функциональное ответвление главной оси «кора больших полушарий – спинной мозг»*. С одной стороны, в нем замыкается сенсорная обратная связь, т. е. он получает копию **афферентации**, с другой стороны, сюда же поступает копия **эфферентации** от двигательных центров. Говоря техническим языком, первая сигнализирует о текущем состоянии регулируемой переменной, а вторая дает представление о требуемом конечном состоянии. Сопоставляя первое и второе (*функция компаратора*), кора мозжечка может рассчитывать *ошибку*, о которой сообщает в двигательные центры через свои выходные ядра. Так мозжечок непрерывно корректирует и преднамеренные, и автоматические движения.

Элементы и связи. Элементы медиального отдела мозжечка обведены жирной черной линией в левой половине рис. 5.20 (см. также рис. 5.16). Филогенетически наиболее древняя его часть (*архичеребеллум*) состоит из клочка (flocculus) и узелка (nodulus). Здесь преобладают вестибулярные входы (отсюда другое название этой части – *вестибулоцеребеллум*). К «старым» структурам (*палеоцеребеллум*) относятся также область червя (vermis) в передней доле мозжечка, пирамиды, язычок червя (uvula) и окологлочок (paraflocculus). В медиальный отдел можно также включать расположенную латеральнее червя промежуточную часть, куда поступают сигналы в основном от спинного мозга (*спиноцеребеллум*).

Медиальные элементы мозжечка дают проекции к ядру шатра (n. fastigii), а также к шаровидному (n. globosus) и пробковидному (n. emboliformis; у кошки – n. interpositus) ядрам, которые в свою очередь образуют связи главным образом со стволовыми двигательными центрами. Ядро Дейтерса – вестибулярный двигательный центр – тоже напрямую по-



Рис. 5.19. Упрощенная функциональная схема медиальных структур мозжечка. Через коллатерали они получают копию команд, посылаемых двигательными центрами по нисходящим двигательным путям в спинной мозг (копию эфферентации). С другой стороны, мозжечок получает также копию сенсорной афферентации по коллатералиям от восходящих путей. Схема иллюстрирует гипотезу, согласно которой, сопоставляя два входа, он может оценивать отклонение от намеченной точки (ошибку). Сигнал об этом передается в двигательные центры, за счет чего после начала движения происходит непрерывная коррекция двигательной программы

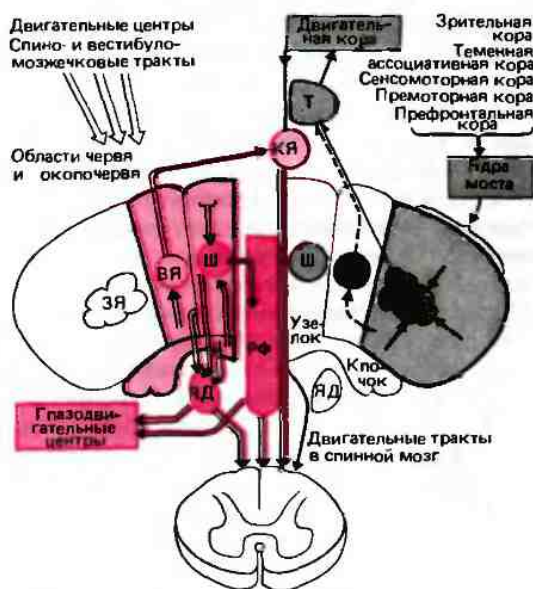


Рис. 5.20. Главные связи медиальной (слева) и латеральной (справа) частей мозжечка. Проекция первой идет преимущественно в двигательные центры ствола мозга, а второй – через вентролатеральный таламус (Т) в двигательную кору больших полушарий. Пояснения в тексте. Ш – ядро шатра; ВЯ – вставочное ядро; ЗЯ – зубчатое ядро; КЯ – красное ядро; РФ – ретикулярная формация; ЯД – ядро Дейтерса

лучает сигналы от червя и от флоккулонодулярной доли.

Последствия разрушения структур. Повреждения вестибулоцеребеллума и червя мозжечка приводят в первую очередь к нарушениям равновесия, как и при патологии вестибулярного аппарата. Такие больные часто страдают головокружением, тошнотой и рвотой. Типичны также объективные *глазодвигательные расстройства*, при которых глазные яблоки спонтанно поворачиваются из стороны в сторону (маятникообразный нистагм). При повреждении червя и паравермальных областей больным трудно стоять и ходить, особенно в темноте (когда отсутствует зрительная коррекция положения в пространстве), для этого им приходится хвататься за что-нибудь руками; походка становится шатающейся, как будто в состоянии опьянения. Такая недостаточная координация движений туловища и ног называется *атаксией туловища и походки*. Итальянский физиолог Л. Лучани в конце XIX в. первым детально исследовал нарушения походки у собак с повреждениями мозжечка (атаксию) и графически представил ее особенности.

Функции полушарий мозжечка

Элементы и связи (рис. 5.20, *справа*). К латеральным элементам мозжечка идут сигналы преимущественно от коры больших полушарий через ядра моста (pons) и нижней оливы. Нейроны первой группы ядер посылают в кору обоих полушарий мозжечка *мшистые волокна*, второй группы – *лиановидные*. У человека одновременно с мощно развитой корой больших полушарий хорошо развиты также ядра моста и оливы. Наиболее важные входы к ядрам моста поступают от зрительной, темной ассоциативной, сенсомоторной, а также премоторной и префронтальной ассоциативной областей коры. Название *понтocerebellum* (неocerebellum) отражает преобладание связей полушарий мозжечка с ядрами моста. *Нижняя олива* получает проекции от двигательной (моторной) и премоторной (а у человека, возможно, и от других) областей коры, а также афференты от подкорковых двигательных центров (через центральный сегментальный тракт).

Клетки Пуркинье полушарий мозжечка дают проекции через латеральные зубчатые ядра (n. dentati) к двигательным ядрам таламуса и далее к двигательным областям коры больших полушарий. Через эти два входа полушария явно получают информацию от корковых областей, активирующихся в фазу подготовки к движению, т. е. участвующих в его «программировании» (см. также рис. 5.2).

Последствия разрушения структур. Наиболее заметные результаты повреждения полушарий моз-

жечка – нарушения *инициации движений* и их *координации* во время выполнения. Это можно объяснить недостатком информации от коры больших полушарий (см. выше). Симптомом особенно четким, когда больной пытается дотронуться до предмета: его рука дрожит, совершая все более размашистые колебания. Этот *интенционный тремор* тестируют клинически, попросив человека с закрытыми глазами прикоснуться к собственному носу.

Тремор сопровождается выраженной *дисметрией*, т. е. неспособностью сразу взять предмет рукой из-за того, что расстояние до него оценивается неправильно. При поражениях мозжечка нарушаются сложные последовательности движений (*синергии*), требующие определенного порядка активации мышечных групп в разных областях тела. Например, если больной в положении стоя пытается отклонить голову назад, он рискует упасть навзничь, потому что не может, как здоровый человек, сохранить равновесие, одновременно согнув колени. Ему также *трудно прекратить движение*. Если на горизонтально вытянутую руку больного внезапно кладут груз (или снимают его с нее), она некоторое время совершает колебания, прежде чем снова достигает стабильного положения. Такая неустойчивость называется *отдачей*. Даже в отсутствие возмущающих внешних воздействий больной не в состоянии держать вытянутую руку в заданном положении; если он закроет глаза, она постепенно опустится.

Серьезные трудности возникают при попытках быстро «изменять программу», например быстро поворачивать руку то ладонью вверх, то ладонью вниз. Такие движения совершаются неритмично и медленно (*адиадохикинез*). Нарушена также координация мышц лица, необходимая для четкого произнесения слов (*дизартрия*). Речь становится медленной, несвязной, монотонной. Значительны заслуги английского невропатолога Гордона Холмса [32], детально исследовавшего случаи ранений мозжечка (главным образом, односторонних) во время первой мировой войны. Он представил объективные описания симптомов, измерив время реакции и документально подтвердив замедление начала и процесса выполнения движений, а также сделал убедительные фотографии, на которых нарушение координации движений прослеживалось с помощью прикрепленных к конечностям источников света (рис. 5.21).

5.6. Базальные ганглии

Роль базальных ганглиев в двигательной системе. Патологические изменения в базальных ганглиях обычно сопровождаются серьезными нарушениями произвольных движений. Наиболее известным примером служит их ограничение (*акинезия*) при бо-

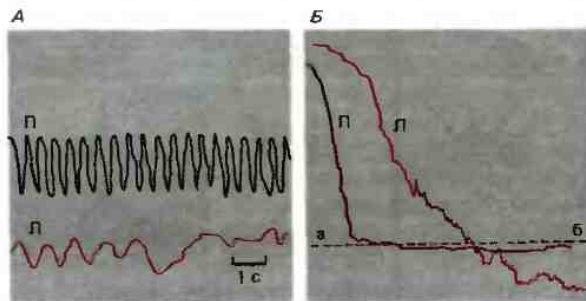


Рис. 5.21. А. Оптическая регистрация возвратно-поступательных движений рук больного с левосторонним повреждением мозжечка. Верхняя запись – правая рука (П), нижняя запись – левая рука (Л). Заметен адиадохокинез: движения правой руки регулярные и быстрые, левой – нерегулярные и медленные. Б. Больной по сигналу начинает растягивать руками пружины, а затем старается удержать их на уровне а–б. Движение левой руки начинается с задержкой, происходит рывками и не останавливается на указанном уровне (по [32] с изменениями)

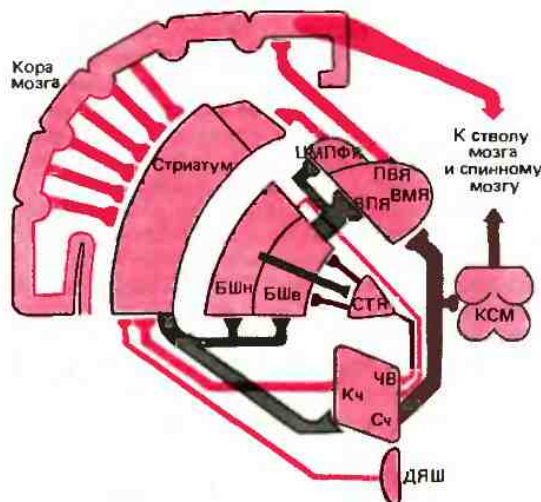


Рис. 5.22. Главные связи базальных ганглиев. Возбуждающие влияния показаны красным, тормозные – черным. БШ – бледный шар (БШн – наружный сегмент, БШв – внутренний сегмент); ЧВ – черное вещество (КЧ – компактная часть, СЧ – сетчатая часть); СТЯ – субталамическое ядро; КСМ – крыша среднего мозга; ПВЯ – переднее вентральное ядро таламуса; ВЛЯ – вентролатеральное ядро таламуса; ВМЯ – вентромедиальное ядро таламуса; ЦМПФЯ – центральное медиальное и парафасцикулярное ядро таламуса; ДЯШ – дорсальное ядро шва. По S. Kita в [2]

лезни Паркинсона. Собранные на сегодняшний день данные говорят о важной роли базальных ганглиев в переходе от замысла (фазы подготовки) к выбранной программе действия (фазе выполнения), как представлено на рис. 5.1. Этот крупный комп-

лекс ядер расположен под корой больших полушарий, в глубине большого мозга. Базальные ганглии со своими обширными входами от коры больших полушарий служат интегративными центрами для разнообразных кортикофугальных потоков возбуждения. С другой стороны, они имеют выходы к лобной коре через ядра таламуса. Общая организация этой петли – от коры через базальные ганглии и назад к коре – схематически представлена на рис. 5.2 (вместе с аналогичной петлей, проходящей через мозжечок).

Структуры, входящие в состав базальных ганглиев, и их связи (рис. 5.22). Входная структура базальных ганглиев – **полосатое тело** (striatum), состоящее из двух частей – **скорлупы** (putamen) и **хвостатого ядра** (n. caudatus) (на рис. 5.22 они не показаны), разделенных волокнами внутренней капсулы. Из стриатума информация поступает в ядра таламуса через либо **бледный шар** (pallidum), либо **сетчатую часть черного вещества** (substantia nigra) (есть также небольшие коллатеральные связи с крышей среднего мозга). Открытие того, что болезнь Паркинсона вызывается дефицитом дофаминергической системы, привело к обнаружению синтезирующих дофамин нейронов в **компактной части** черного вещества. Их аксоны идут к стриатуму и в существенной мере отвечают за нормальную деятельность базальных ганглиев. Многие связи стриатума – тормозные (рис. 5.22).

Ниже описаны наиболее изученные функциональные петли базальных ганглиев. Вероятно, в будущем обнаружатся и другие [24]. При описании функциональных петель не будут учитываться некоторые уже известные анатомические связи – например, с медиальным таламусом (ЦМПФЯ на рис. 5.22), с субталамическим ядром (реципрокные) и (по-видимому, малопротяженные и не прямые) нисходящие пути к спинному мозгу; их функциональное значение недостаточно изучено. Несмотря на впечатляющие успехи в исследовании базальных ганглиев, мы находимся только на пороге понимания этой невероятно сложной системы, не уступающей по своей организации коре больших полушарий.

Потоки информации в параллельных функциональных петлях; медиаторные системы базальных ганглиев

Важнейшая входная информация поступает в базальные ганглии от коры больших полушарий. Вероятно, в **кортикостриатных проекциях** представлены все ее области, но особенно – лобные доли. Эти проекции строго топографические. Нейромедиатором кортикостриатных нейронов служит, по-видимому, аминокислота **глутамат**. Как показано схе-

матически на рис. 5.22, базальные ганглии связаны с таламусом тормозными цепями из двух последовательных нейронов с ГАМК в качестве медиатора. Такая организация характерна как для пути, проходящего через паллидум, так и для пути через черное вещество. Известно, что у нейронов этих выходных структур высокая фоновая активность. По-видимому, возбуждение, вызываемое в таламусе сигналами от коры мозга, принимает форму **растормаживания**; такой механизм часто встречается в ЦНС. Подробное исследование локализации кортикофугальных нейронов и их связей в составе нейронных сетей базальных ганглиев привело к *концепции множественных раздельных, параллельно действующих функциональных петель* (рис. 5.23; см. Carpenter в [2], Kitai в [2] и [24]).

Скелетомоторная петля имеет входы от премоторной, моторной и соматосенсорной областей коры мозга. Основной поток информации идет через скорлупу, внутреннюю часть бледного шара или каудолатеральную область сетчатой части черного вещества, затем через двигательные ядра таламуса и назад к области 6 коры больших полушарий (рис. 5.23, *слева*). При регистрации активности индивидуальных клеток скорлупы и бледного шара у обезьян, обученных стандартным движениям, обнаружены четкие корреляции между этими движениями и активностью определенных нейронов. Наблюдается четкая топографическая организация: активность нейронов строго определенной области базальных ганглиев всегда соответствует специфическим движениям конкретных частей тела (рис. 5.24). Кроме того, она во многих случаях строго коррелирует с особыми параметрами движения, например силой, амплитудой или направлением. Очевидно, двигательная петля, проходящая через скорлупу и бледный шар, служит для регуляции именно таких параметров. Регистрация активности индивидуальных клеток показала также, что путь от стриатума через латеральную область сетчатой части черного вещества управляет главным образом движениями лица и рта.

Окуломоторная (глазодвигательная) петля (рис. 5.23, *посередине*). Эта петля анатомически отличается от скелетомоторной и специализирована, по-видимому, на регуляции движений глаз. Входные сигналы поступают от областей коры, контролируемых **направлением взгляда: фронтального глазного поля** (поле 8 по Бродману) и каудальной части поля 7 теменной коры (см. также рис. 5.26). Путь продолжается через хвостатое ядро к дорсомедиальному сектору внутренней части бледного шара или вентролатеральной области сетчатой части черного вещества. Следующий этап – ядра таламуса, которые в свою очередь дают проекции к фронтальной (лобной) ассоциативной коре

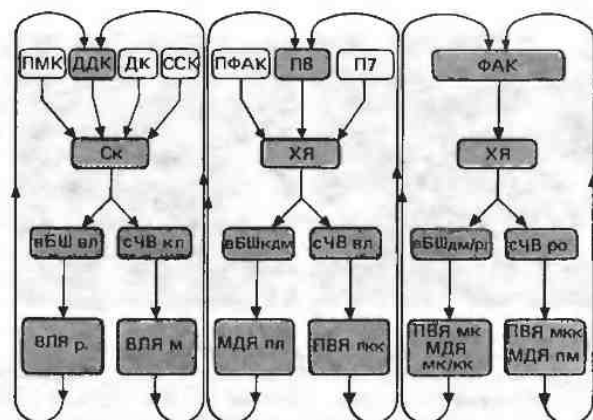


Рис. 5.23. Функциональные петли, проходящие через базальные ганглии (см. текст). ПМК – премоторная кора; ДДК – дополнительная двигательная область коры; ДК – двигательная кора; ССК – соматосенсорная кора; СК – скорлупа; вБШ – внутренний сегмент бледного шара (вБШ вл – вентролатеральная область, вБШ кдм – каудальная дорсомедиальная область, вБШ дм/рл – дорсомедиальная/роstral латеральная область); сЧВ – сетчатая часть черного вещества (сЧВ кл – каудолатеральная область, сЧВ вл – вентролатеральная область, сЧВ ро – роstral область); ВЛЯ – вентролатеральное ядро таламуса (ВЛЯ м – медиальная область, ВЛЯ р – предствительство рта); ПФАК – префронтальная ассоциативная кора; П 8 – поле 8 (фронтальное глазное поле коры); П 7 – поле 7 (теменная ассоциативная кора); ХЯ – хвостатое ядро; МДЯ – медиодорсальное ядро таламуса (МДЯ пл – параламеллярная область, МДЯ мк/кк – мелкоклеточная/крупноклеточная области, МДЯ пм – постеромедиальная область); ПВЯ – переднее вентральное ядро таламуса (ПВЯ лкк – латеральная крупноклеточная область, ПВЯ мк – мелкоклеточная область, ПВЯ мкк – медиальная крупноклеточная область); ФАК – фронтальная (лобная) ассоциативная кора

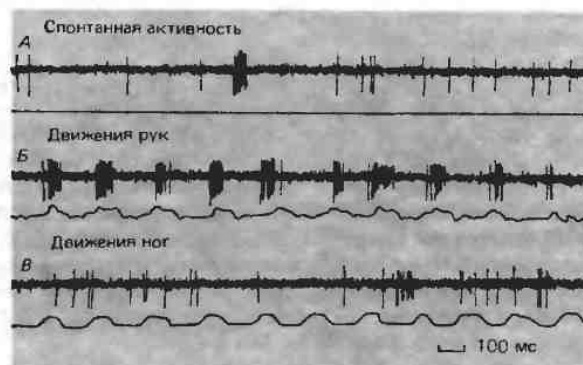


Рис. 5.24. Активность нейрона внутреннего сегмента бледного шара обезьяны. А. Спонтанная, до начала движения. Б, В. Во время условного рефлекса с выполнением специфических движений. Видно, что активность коррелирует с движениями рук (Б), но не ног (В). По Delong, Georgopoulos в [2]

тальному главному полю. Следует упомянуть и о том, что аксоны нейронов сетчатой части черного вещества раздваиваются и одна из их ветвей идет к верхнему двухолмию среднего мозга; как известно, оно также связано с движениями глаз. На рис. 5.25 показана положительная корреляция между активностью этих нейронов и саккадами. Частота импульсации резко падает перед саккадой, что обусловлено тормозной стрионигральной связью. Такое отключение тормозного выхода черного вещества ведет к фазической активации следующего пункта — таламуса или верхнего двухолмия. О полном пространственном разделении скелетомоторной и окулomotorной петель свидетельствует, в частности, корреляция нейронной активности сетчатой части черного вещества с движениями либо глаз, либо рта, но никогда — с теми и другими одновременно.

Сложные петли (рис. 5.23, *справа*). К настоящему времени накоплены анатомические данные о существовании ряда «сложных» петель, начинающихся и заканчивающихся в лобных ассоциативных областях коры (дорсомедиальной префронтальной, латеральной орбитофронтальной, передней поясной), пройдя через ассоциативные ядра таламуса. В ходе филогенеза значительно возрастают размеры и значение корковых структур, стриатума и таламуса, участвующих в сложных петлях, так что у человека они становятся более обширными, чем двигательные петли. Однако функции сложных петель экспериментально не исследованы. Правда, регистрация активности индивидуальных клеток соответствующих участков коры, опыты с избирательным разрушением структур, а также клинические наблюдения на больных с поражениями лобных долей и лимбической системы свидетельствуют о том, что ассоциативные области коры ответственны за «высшие» (сложные) функции мозга. Как будет подробно рассматриваться в гл. 6 и 17, они играют определенную роль в формировании *общего побуждения* (драйва) и в регуляции *конкретных драйвов*, например голода, полового влечения. Они участвуют также в контроле *мотивации, выборе стратегии и когнитивной деятельности*. С другой стороны, все эти сложные функции могут нарушаться и у больных с поражениями базальных ганглиев. Следовательно, от базальных ганглиев принципиальным образом зависит проявление подобных функций и их включение в нормальную двигательную активность.

Связи между двигательными и сложными функциональными петлями базальных ганглиев. Если в пределах базальных ганглиев отдельные функциональные петли отделены друг от друга, возникает трудный вопрос, как и где происходит объединение когнитивных и мотивационных компонентов двигательной активности с элементами двигательных команд? В настоящее время любой ответ на

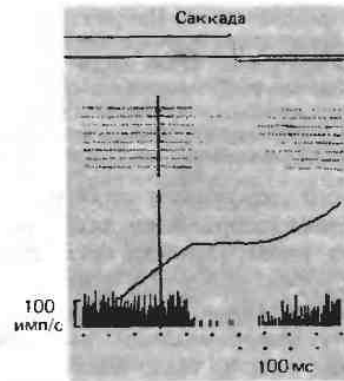


Рис. 5.25. Активность нейрона компактной части черного вещества обезьяны коррелирует с саккадами глаз. Вертикальной линией отмечен момент появления светового пятна. Обезьяна обучена саккадически переводить взгляд на эту новую точку фиксации. Примерно через 100 мс после появления светового пятна и за 200 мс до начала саккады нейронная активность почти полностью подавляется (перерыв точечной записи и гистограммы; плато на кумулятивной кривой). Это ведет к растормаживанию (активации) нейронов-мишеней в таламусе и крыше среднего мозга (O. Hikosaka, R. H. Wurtz, J. Neurophysiol., 49, 1983)

него будет умозрительным. Учитывая отсутствие связей между петлями в базальных ганглиях, можно, по крайней мере, утверждать, что они объединяются не здесь, а на уровне коры больших полушарий. Возможно, роль связующего звена принадлежит полю 6, которое, с одной стороны, является важнейшей мишенью двигательной петли, а с другой — получает входные сигналы от ассоциативной лобной коры.

Модуляция передачи информации в функциональных петлях базальных ганглиев. Прохождение информации в описанных выше множественных параллельных транстриатных функциональных петлях может облегчаться или подавляться модулирующими системами. Эти механизмы представляют значительный интерес для клиники, поскольку в итоге функция базальных ганглиев определяется, очевидно, тонким балансом между ее облегчающей и тормозной модуляцией (см. ниже раздел «Патофизиология базальных ганглиев»). Уже продемонстрированы или предполагаются несколько модулирующих систем. Особого внимания среди них из-за своей роли в болезни Паркинсона заслуживает **дофаминергическая**. Дофаминергические нигростриатные пути начинаются в сетчатой части черного вещества. Содержащие дофамин нейроны обнаружены также поодиночке или группами вне этого вещества, но только поблизости от него.

Очень тонкие дофаминергические аксоны сильно ветвятся, образуя по всему стриатуму относительно диффузную (т.е. без отчетливой топографической организации) сеть. Вдоль этих волокон находится множество крошечных, заметных в световой микроскоп утолщений,

называемых варикозностями. На электронных микрофотографиях они идентифицируются как пресинаптические элементы. У нейронов сетчатой части черного вещества довольно регулярная импульсация с частотой около 1 Гц. Таким образом, каждую секунду импульс одной дофаминергической клетки вызывает высвобождение дофамина в многочисленных рассеянных по стриатуму синапсах.

Из-за своего диффузного строения дофаминергическая система непригодна для передачи детализированной, топографически организованной информации. Скорее ее можно рассматривать как своего рода «ирригационную систему», модулирующую передачу информации по главному каналу. Действительно, недавно было показано, что высвобождаемый в стриатуме дофамин модулирует глутаминергическую кортикостриатную передачу, хотя не вполне ясно, вызывает он торможение, облегчение или и то и другое. Восходящие дофаминергические волокна от среднего мозга направляются не только к стриатуму, но и к лимбическим структурам, и к префронтальной коре.

Аналогичное модулирующее влияние на базальные ганглии, возможно, оказывают *серотонинергические волокна от ядер шва, норадренергические волокна от голубого пятна*, а также волокна с медиатором неизвестной природы от *интралиминарных ядер таламуса и от миндалины*; все они идут к стриатуму. Наконец, следует отметить, что в базальных ганглиях содержится множество *местных нейронов (интернейронов)*, модулирующих поток информации в транстриатных петлях. К ним относятся *холинергические нейроны стриатума* и различные, открытые лишь недавно *пептидергические нейроны*.

Модульная и продольная организация стриатума

Медиаторные микромодули. В течение длительного времени стриатум рассматривали как крупную однородную массу клеток, и лишь недавно была обнаружена его модульная организация ([29, 49], Delong, Georgopoulos в [2]). Окончания двух обширных систем афферентных волокон от коры больших полушарий и от интралиминарных ядер таламуса образуют здесь небольшие четко ограниченные центры. Анатомические эксперименты с дифференциальным окрашиванием волокон, относящихся к разным системам, показали, что в хвостатом ядре сложным образом перемешаны скопления нервных окончаний от лобной и височной ассоциативной коры. Гистохимические методы дают аналогичную картину: разные медиаторы (глутамат, ГАМК, ацетилхолин, различные пептиды) обнаруживаются в пределах мелких, четко очерченных участков. Сейчас эти центры считаются независимыми **компартаментами**, или **микромодулями**. Даже на срезах стриатума при окрашивании клеточных тел традиционными методами (по Нисслю) можно различить области с высокой плотностью клеток (небольшие **островки** вытянутой формы), окружен-

ные **матриксом**, в котором они расположены гораздо свободнее.

Связи между этими компартментами и различными медиаторами успешно устанавливаются. Уже можно утверждать, что подразделение на функционально специализированные группы нейронов представляет собой *общий принцип организации стриатума*. Известно лишь одно исключение — дофаминергическая система, волокна которой с их варикозностями образуют в стриатуме диффузную сеть. Интересно, что у *молодых животных* эти волокна, входя в стриатум, группируются в виде дофаминергических островков (**стриосом**).

Топографические отношения между корой больших полушарий и стриатумом. Недавно удалось проследить топографическую организацию в виде **продольных колонок**, идущих через весь стриатум. Именно таким образом организованы, в частности, проекции лобной и височной ассоциативной коры. С помощью высокочувствительного микроэлектrofизиологического тестирования выявлены соматотопические продольные колонки, относящиеся к скелетомоторной петле. Например, в колонке *верхней конечности*, по-видимому, собираются сигналы от премоторной, моторной (двигательной) и соматосенсорной областей коры. Нейроны в такой колонке объединены по сходству их соматотопических свойств.

Функциональная роль микромодульной организации базальных ганглиев. Исключительно сложное, устанавливаемое по медиаторным и топографическим критериям дробление базальных ганглиев, безусловно, имеет важнейшее функциональное значение и требует новых рабочих гипотез. Отмеченная выше конвергенция разных полей коры больших полушарий в «колонке верхней конечности» (в составе скелетомоторной петли), очевидно, представляет собой структурный коррелят процесса сенсомоторной интеграции, обеспечивающего движение руки.

Патофизиология базальных ганглиев

Тяжелые двигательные симптомы, сопровождающие нарушения в базальных ганглиях, можно разделить на две категории — *гипофункциональные (недостаточность)* и *гиперфункциональные (избыточность)*. К первым относят **акинезию** (буквально — отсутствие движений); ко вторым — **ригидность** (повышение мышечного тонуса), **баллизм** (крупно-размашистый гиперкинез конечностей), **атетоз** («червеобразные» движения), **хорею** (быстрые подергивания), **тремор** (дрожание). Симптомы второй категории — признаки избыточной возбудимости двигательной системы, объясняемой растормажива-

нием. Современный подход заключается в стремлении выявить природу этих расстройств с точки зрения гипо- или гиперфункции медиаторных систем.

Гипофункция дофаминергической системы и болезнь Паркинсона [37]. Триада симптомов, характеризующая болезнь Паркинсона (паркинсонизм), наиболее распространенное заболевание базальных ганглиев, включает **ригидность, тремор и акинезию**. Вследствие мышечного гипертонуса усилены тонические (но не фазические) рефлексы растяжения; даже при медленном вытягивании конечности возникает восковая ригидность, часто периодического характера («симптом зубчатого колеса»). Особенно сильно дрожат пальцы, а иногда также губы и другие части тела.

Акинезия проявляется рядом симптомов. Больному трудно начать и завершить движение, временами произвольные движения могут «заминаться». Становится чрезвычайно трудно выполнять одновременно два действия. Лицо больного невыразительно, как маска, модуляция речи ослаблена; во время ходьбы он не может нормально взмахивать руками, идет мелкими шажками, обычно — согнувшись вперед.

Количественный анализ двигательных нарушений при паркинсонизме проводят с помощью автоматического усреднения электромиографических записей, что повышает точность оценки патофизиологических процессов и результатов лечения. Как и следовало ожидать, *время реакции* часто увеличивается, главным образом из-за замедленности движений. Нарушается также *предварительная коррекция позы* перед произвольными движениями. Больному паркинсонизмом очень трудно *отслеживать* пальцем подвижный источник света, особенно при неожиданных сменах направления его движения. Если эта траектория изменяется регулярно (например, «мишень» перемещается по синусоиде), палец больного следует по ней с запозданием, тогда как у здорового человека — с опережением. Больной паркинсонизмом часто не в состоянии выполнить два или несколько движений *одновременно* (например, сжимая кисть, согнуть руку в локте). Каждое из них завершается до начала следующего. Обобщая, можно считать главным дефектом при болезни Паркинсона **нарушение планирования движений**.

В 1919 г. в докторской диссертации Третьякова было впервые упомянуто о том, что на свежих срезах посмертных препаратов мозга больных паркинсонизмом черное вещество выглядит гораздо светлее, чем в норме. Это наблюдение привело в конечном итоге к выводу о **дегенерации при этой болезни его дофаминергических нейронов** (темный цвет здесь обусловлен пигментом меланином — побочным продуктом синтеза дофамина, откладывающимся в дофаминергических клетках компактной части). После их гибели *в стриатуме резко падает содержание*

дофамина. У этого открытия были далеко идущие последствия. Когда выяснилось, что симптомы паркинсонизма вызваны потерей дофаминергической иннервации стриатума, удалось разработать чрезвычайно эффективный метод заместительной **терапии**. Введение больному непосредственно дофамина не имеет смысла, поскольку он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Преодолевают это затруднение, используя его предшественник — **L-дофа (леводофа)**, который может проходить из крови в мозг. Обычно одновременно вводят ингибитор декарбоксилазы, чтобы предотвратить превращение L-дофа в дофамин в периферических тканях (ингибитор через гематоэнцефалический барьер не проникает). Таким образом, весь введенный L-дофа поступает в мозг, где декарбоксилируется с образованием дофамина. К счастью, основное улучшение касается акинезии, ранее практически не поддававшейся лечению; на ригидность и тремор дофамин влияет меньше. Очевидно, *между дефицитом дофамина и акинезией существует причинная связь*. После приема L-дофа в течение нескольких лет лечение становится менее эффективным, вероятно, вследствие вторичных изменений дофаминовых рецепторов.

В некоторых случаях тяжелые симптомы паркинсонизма развиваются у людей с зависимостью от синтетических наркотиков. Это обусловлено примесью в них производного пиридина N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) [35]. Один из его метаболитов обладает *нейротоксическими* свойствами и действует преимущественно на *дофаминергические нейроны* черного вещества. МФТП применяется также для индукции напоминающих паркинсонизм симптомов в экспериментах на животных (например, мышах), что очень важно для изучения еще остающихся проблем этой болезни. Антагонисты дофамина, например производные фенотиазина и галоперидол, используемые в психофармакологии, также могут вызывать близкие к симптомам паркинсонизма нежелательные побочные эффекты.

Интересно, что еще до начала применения L-дофа некоторого улучшения у больных удавалось добиться с помощью **антагонистов ацетилхолина** (производных атропина). Как сейчас считается, в отсутствие дофаминергической системы происходит растормаживание холинергических нейронов. Согласно этой теории, в норме действие этих двух медиаторных систем тонко взаимосбалансировано.

Гипофункция ГАМКергической и холинергической систем; хорсия и баллизм. Хорсия, впервые описанная Гентингтоном, представляет собой наследственное дегенеративное заболевание базальных ганглиев, характеризующееся непроизвольными судорожными подергиваниями. При посмертном исследовании отмечается резкое уменьшение количества *нейронов стриатума*. Поражаются прежде всего синтезирующие ГАМК стриопаллидарные и стрионигральные нейроны, а также местные *холинергические* клетки. Отсутствие осуществляемого стрионигральными нейронами торможения ведет к гиперактивности дофаминергических клеток. Это еще один случай нарушения баланса, в данном случае — между дофаминовой, ацетилхолиновой и ГАМК-системами.

При **гемибаллизме** наблюдаются резкие непроизвольные размашистые движения с одной стороны

тела, обычно как результат одностороннего повреждения сосудов субталамического ядра. Поскольку его ГАМКергические нейроны дают проекции к бледному шару, вполне вероятно, что такие движения обусловлены растормаживанием последнего. Однако попытки лечения этой болезни путем введения ГАМК или ее агонистов не принесли успеха.

5.7. Двигательные области коры больших полушарий

История вопроса. Издавна известно, что поражения одной половины мозга могут сопровождаться нарушениями произвольных движений противоположной стороны тела. В XVIII в. был открыт пирамидный перекрест при переходе от головного мозга к спинному; а позднее — непрерывный тракт, идущий в спинной мозг от коры больших полушарий через пирамиды. В XIX в. эти наблюдения легли в основу представлений о системе пирамидного тракта как о морфологическом корреляте системы произвольных движений. Этой концепции соответствуют наблюдения за больными после инсульта (апоплексии), который нередко случается у пожилых людей в результате внезапного нарушения мозгового кровообращения. Типичный его симптом — паралич стороны тела, противоположной пораженному полушарию; аутопсия в большинстве случаев обнаруживает дегенерацию пирамидного тракта.

Клинические наблюдения крупного английского невролога Хьюлинга Джэксона легли в основу важной концепции **соматотопии**, т. е. топографических связей между корой и индивидуальными группами скелетных мышц. Джексон первым указал, что приступ эпилепсии часто начинается с сокращений отдельных мышц. Сначала подергивается только большой палец, через несколько секунд судороги распространяются по кисти, потом по руке и, наконец, по всей стороне тела. Джексон истолковал это так: приступ начинается с очагового возбуждения коры и судороги прежде всего охватывают управляемые данной ее областью мышцы, а по мере распространения патологического возбуждения по коре генерализуются. Это объяснение впоследствии полностью подтвердилось: у таких больных были действительно обнаружены патологические очаги (например опухоль мозга) в контралатеральной коре, например в представителе большого пальца, находящемся в ее прецентральной области.

Вскоре после работ Джэксона во многих клинических лабораториях было показано, что прецентральная область коры больших полушарий «электрически возбудима», причем при стимуляции ее участков выявлены их топографические связи с определенными мышечными группами противоположной стороны тела. В настоящее время, разумеется, хорошо известно, что весь мозг обладает электрической возбудимостью, однако в конце XIX в. единственным видимым признаком эффективности его стимуляции служили мышечные сокращения. Так или иначе, теперь принято говорить не «возбудимая», а **двигательная кора**. В это определение, первоначально основанное на результатах опытов со стимуляцией мозга и клинических наблюдениях за последствиями его поражений (паралич произвольных движений), впоследствии были включены анатомические критерии — в частности **цитоархитектоника** (особенности строения клеточных слоев) и связи коры с двигательными ядрами таламуса.

Опыты с электростимуляцией мозга стали началом современного этапа его исследований. Объединенные усилия экспериментаторов и неврологов-клиницистов оказались настолько плодотворными, что в первой четверти

XX в. были созданы междисциплинарные институты изучения мозга. Здесь с помощью тонких методов его стимуляции, экспериментальных повреждений и морфологического анализа были составлены двигательные карты коры больших полушарий для нескольких видов млекопитающих. Такие карты, построенные супругами Бродманом и Фогте и состоящие из множества пронумерованных полей с характерными цитоархитектоникой и связью стимул — двигательная реакция, до сих пор широко применяются при описании функциональной организации коры (см. рис. 6.3–6.5, а также 5.26). Имеются подробные обзоры соответствующей литературы [3, 53].

Карта коры мозга, отражающая двигательные реакции на электрические стимулы; определение двигательной коры

Пример карты коры больших полушарий, составленной на основании опытов с электрической стимуляцией, представлен на рис. 5.26. В принципе двигательные реакции с весьма различными характеристиками и значениями порогов вызываются ритмичным раздражением достаточно обширных областей коры. В строгом смысле слова двигательная кора, или **первичная двигательная (моторная) область**, соответствует тем участкам, которые характеризуются наиболее низкими порогами электрических стимулов для вызова сокращений небольших групп мышц (например, синхронно с раздражением возникает сгибание большого пальца руки). Эта область примерно совпадает с прецентральной извилиной (включая переднюю стенку центральной борозды) и цитоархитектоническим полем 4 Бродмана. Здесь кора особенно толстая; ее внутренний гранулярный слой отсутствует, а пятый слой содержит очень крупные пирамидные клетки, называемые гигантскими клетками Беца (отсюда другой термин для обозначения первичной моторной коры — **агранулярная гигантопирамидная область**).

При достаточно длительной (несколько секунд) ритмической стимуляции постцентральных полей 1, 2, 3 и 5 поверхности коры, а также лобного поля 6 тоже возникают двигательные ответы, но обычно сложного характера и только при интенсивном раздражении. В случае поля 6 это обычно вращение туловища и глаз с подниманием контралатеральной руки; аналогичные движения могут наблюдаться у людей во время эпилептических приступов с очагом локализации в этой области.

Сложные эффекты стимуляции поля 6 обусловлены, очевидно, обширной пространственной и временной суммацией возбуждения, сопровождающейся активацией сложных полисинаптических нейронных цепей. Поле 6 называют **вторичной моторной областью** и различают в ней медиальную (**дополнительная моторная область**) и латеральную (**премоторная кора**) части (рис. 5.26).

В качестве альтернативы более раннему словесному описанию двигательных реакций Вулси схе-

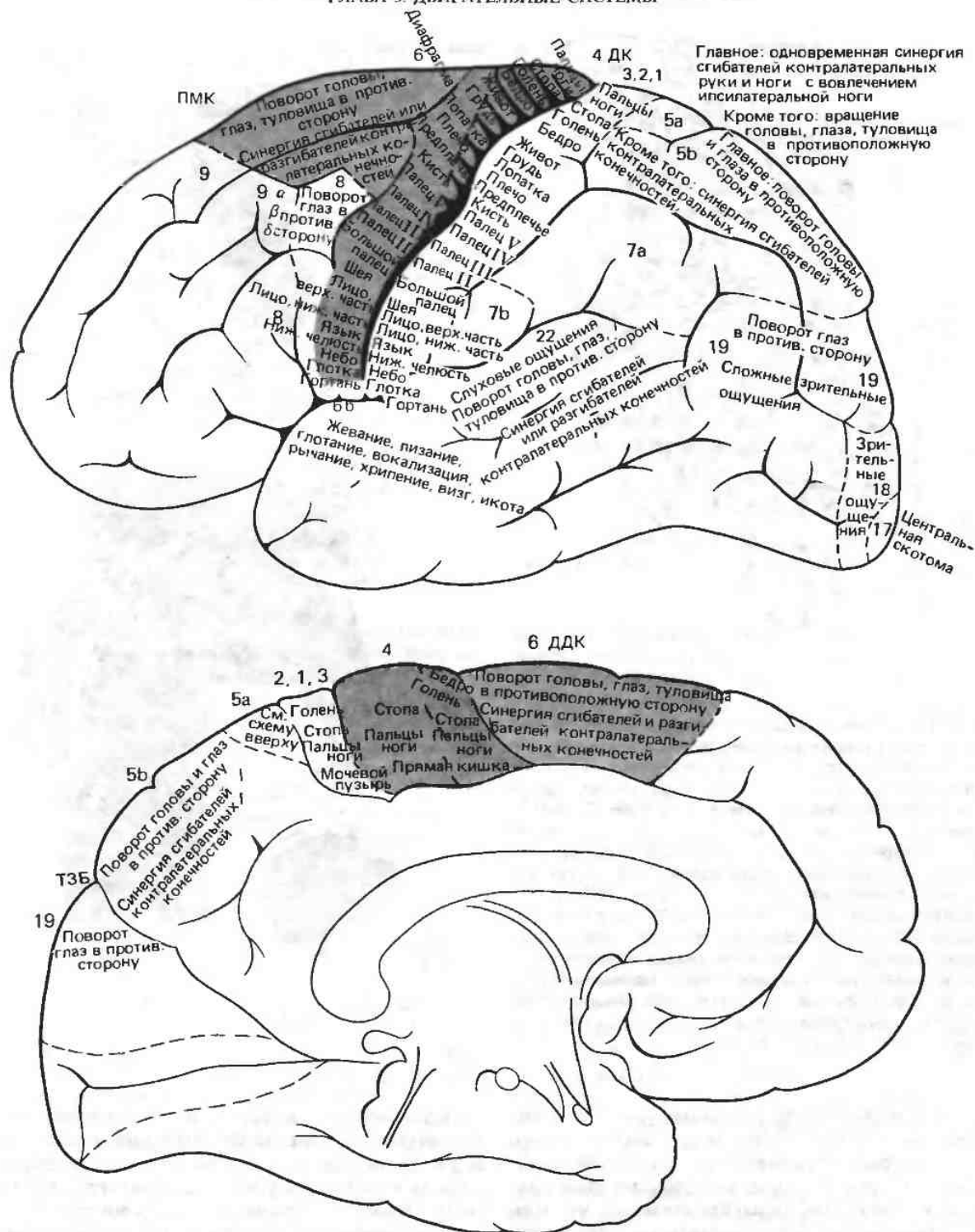


Рис. 5.26. Карта мозга человека, построенная на основе двигательных ответов на ритмическую электрическую стимуляцию (50 Гц) различных участков поверхности мозга во время нейрохирургических операций. ПМК – премоторная кора, или латеральное поле 6; ДК – двигательная кора, или поле 4 (примерно соответствует прецентральной извилине); ДДК – дополнительная двигательная область коры, или медиальное поле 6. ТЗБ – теменно-затылочная борозда. Стимуляция двигательной коры вызывает низкопороговые ответы в виде дискретных движений, стимуляция поля 6 и задних областей коры – только высокопороговые ответы в виде сложных двигательных программ [28]

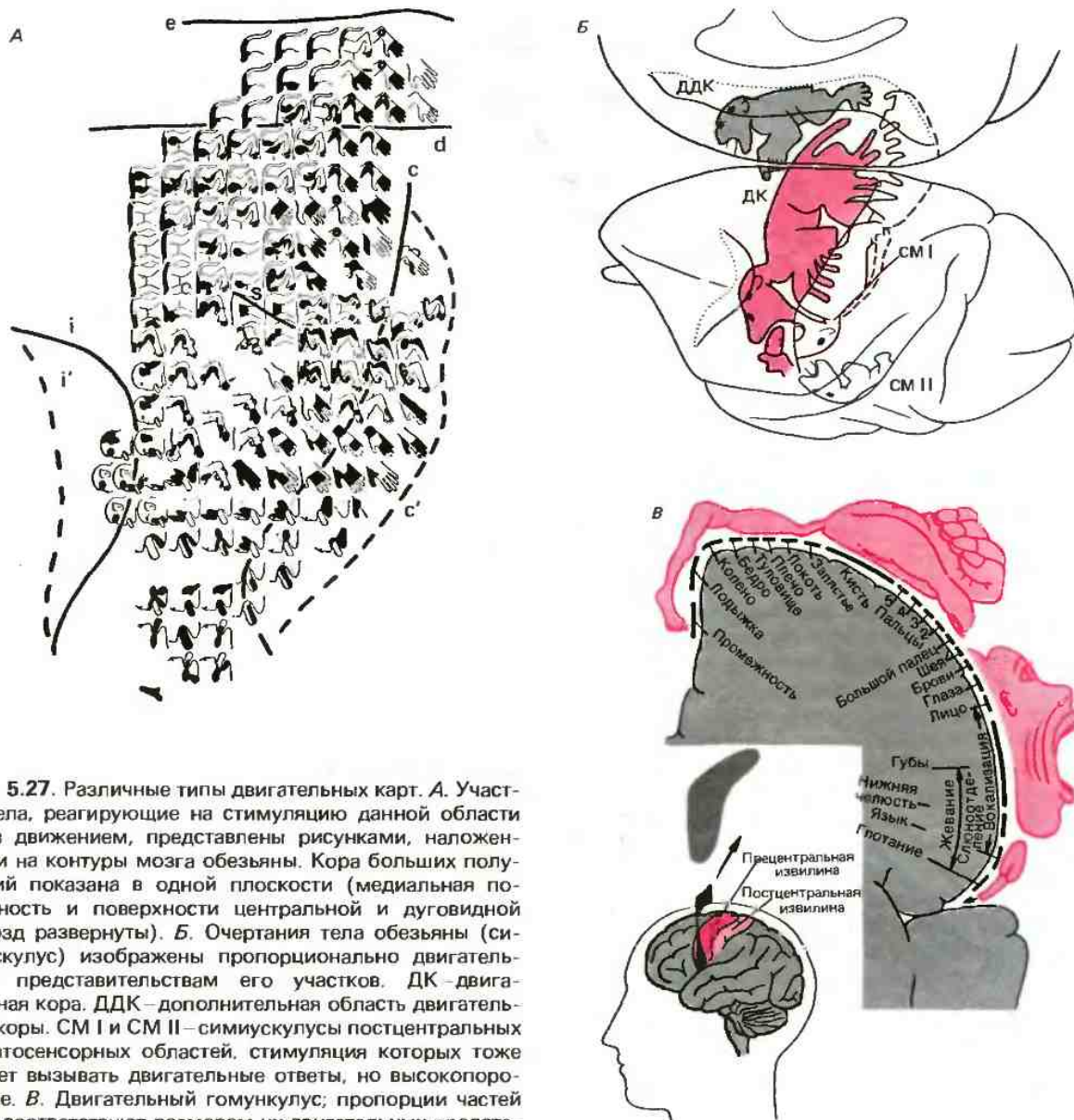


Рис. 5.27. Различные типы двигательных карт. А. Участки тела, реагирующие на стимуляцию данной области коры движением, представлены рисунками, наложенными на контуры мозга обезьяны. Кора больших полушарий показана в одной плоскости (медиальная поверхность и поверхности центральной и дуговидной борозд развернуты). Б. Очертания тела обезьяны (симиускулус) изображены пропорционально двигательным представительствам его участков. ДК – двигательная кора. ДДК – дополнительная область двигательной коры. СМ I и СМ II – симиускулы постцентральных соматосенсорных областей, стимуляция которых тоже может вызывать двигательные ответы, но высокопороговые. В. Двигательный гомункулус; пропорции частей тела соответствуют размерам их двигательных представительств. А и Б по [57]; В по [16]

матически представил их рисунками [57]. На схеме, приведенной на рис. 5.27, А, изображения тех частей тела, в которых возникает сократительный ответ, наложены на участки коры, которые при этом подвергались стимуляции (обратите внимание, что корковые двигательные представительства перекрываются). Дальнейшим упрощением стало наложение на кору мозга соответствующим образом ориентированного силуэта всего тела (рис. 5.27, Б). Такой способ символического отражения соматотопии в виде маленькой обезьянки («симиускулуса») облег-

чает запоминание наиболее важных (сильно упрощенных) характеристик двигательной области. Размеры различных частей тела на схеме пропорциональны их корковому представительству; оно особенно обширно у мышц лица, кисти и стопы.

Это искажение пропорций убедительно свидетельствует о том, что *двигательная регуляция частей тела, обладающих наибольшей свободой движений, требует участия более обширных участков коры мозга*. Двигательные карты коры мозга человека составлены по данным, полученным во время

нейрохирургических операций [16]; **двигательный гомункулус** (рис. 5.27, В) представляет собой еще более утрированную карикатуру; огромные кисти отражают нашу способность к сложным манипуляциям различными орудиями (см. также *сенсорный гомункулус* на рис. 9.24).

Двигательная кора и двигательное поведение

Активация нейронов двигательной коры во время усвоенных движений [8]. Анатомические исследования и опыты со стимуляцией и повреждениями коры дают хотя и важные, но лишь косвенные сведения об участии ее двигательной области в регуляции движений. Новый шаг вперед обеспечило сочетание методов экспериментальной психологии с безболезненной регистрацией микроэлектродными активностями индивидуальных нейронов. Это позволяет установить прямые корреляции между естественными усвоенными движениями и активностью ЦНС. В классическом эксперименте такого типа регистрируют импульсы нейронов двигательной коры обезьяны, когда животное совершает воспроизводимые движения верхней конечности, чтобы получить пищевое подкрепление (рис. 5.28).

В какой степени индивидуальная клетка кодирует конкретное движение? Каковы временные соотношения между активацией коры, электромиографической реакцией и началом движения? Рис. 5.28 демонстрирует возможность экспериментального изучения этих вопросов (хотя выводы всегда основаны на анализе целой популяции нейронов). По существу такие опыты показывают, что нейронная активность двигательной «области верхней конечности» прецентральной извилины *предваряет движение* (на 50–100 мс), причем вскоре после его начала эта фазическая активация прекращается. Временные соотношения очень часто зависят от направления движения (*дирекционально специфичны*).

Сильное отставание движения от начала нейронной активности свидетельствует о *необходимости для вовлечения двигательных единиц значительной временной суммации на спинальном уровне*. Регистрация Н-рефлекса у человека (см. разд. 5.2) косвенно показывает, что возбудимость мотонейронов спинного мозга возрастает *до* начала движения: амплитуда этого рефлекса значительно выше при тестировании непосредственно перед произвольным движением, чем в отсутствие последнего. И здесь облегчение начинается примерно за 100 мс до начала реакции.

Следует, наконец, упомянуть, что современные методы автоматического усреднения сигналов позволяют регистрировать **двигательный потенциал** в центральной области коры человека с помощью поверхностных электродов. Этот потенциал наблюдается перед самым началом произвольного дви-

жения и соответствует суммарной активности нейронов двигательной коры (см. также рис. 5.30).

Центральная двигательная команда и соматосенсорная обратная связь. Существуют анатомические данные об обширных связях между двигательной корой и соседней (расположенной каудальнее) соматосенсорной областью, причем многие физиологические эксперименты подтвердили, что нейроны двигательной коры получают сенсорные сигналы (отсюда общий термин «*сенсомоторная кора*»). Каково функциональное значение этой афферентной обратной связи? На рис. 5.28 показано, как во время выполнения произвольных движений к двигательной коре передаются сигналы о внешних помехах. В этом эксперименте условнорефлекторные движения животного в случайном порядке затрудняют (кратковременно нагружают рычаг, препятствуя его перемещению). Такая неожиданная стимуляция вызывает *коротколатентный рефлексоподобный залп импульсов* в клетках коры, который добавляется к сигналу «*центральной команды*». Некоторые из активируемых при этом клеток – кортикоспинальные нейроны; следовательно, их возбуждение влияет на нейроны спинного мозга. Эти наблюдения убедительно свидетельствуют о том, что внешние помехи воздействуют на спинальные нейроны не только через сегментарные рефлекторные дуги, но и через **транскортикальную петлю**. Служит ли она, как сегментарные петли, для «перехвата» и компенсации помех, пока неясно [56].

Эфферентные связи двигательной коры

Пирамидный тракт [53, 17]. Мотонейроны ядер черепно-мозговых нервов и спинного мозга получают прямые входы от коры через кортикобульбарные и кортикоспинальные волокна пирамидного тракта. Спинальные нейроны опосредованно связаны с двигательной корой и через двигательные ствольные центры (см. разд. 5.4). *Экспериментальная перерезка пирамидного тракта* у обезьяны не устраняет всех ее произвольных движений. Напротив, на первый взгляд, общая подвижность животного выглядит очень слабо нарушенной; оно карабкается по клетке и хватает корм. Однако подробные наблюдения демонстрируют **аномалии тонких двигательных программ, особенно в работе кисти** (рис. 5.29). Ее движения *замедлены*, во время хватания *пальцы не разводятся*, и животному очень трудно *точно взять* предмет, например выгнать с помощью большого и указательного пальцев изюминку из небольшого углубления и отправить ее в рот. Считают, что такие тонкие движения пальцев зависят от прямых связей между корой и мотонейронами. Эта **моносинаптическая кортикомотонейронная система** в составе пирамидного тракта впервые появляется у

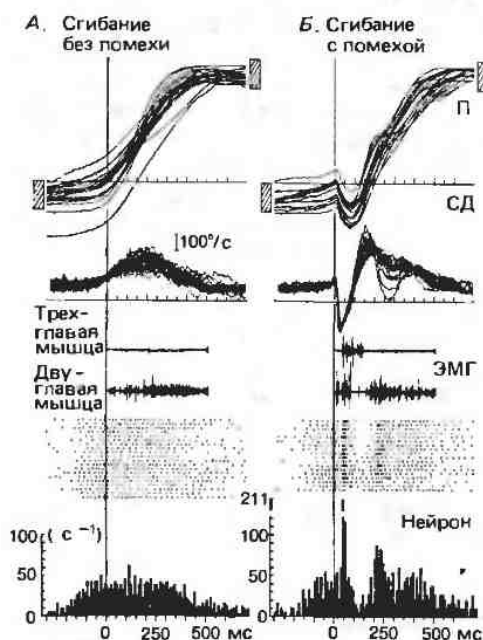
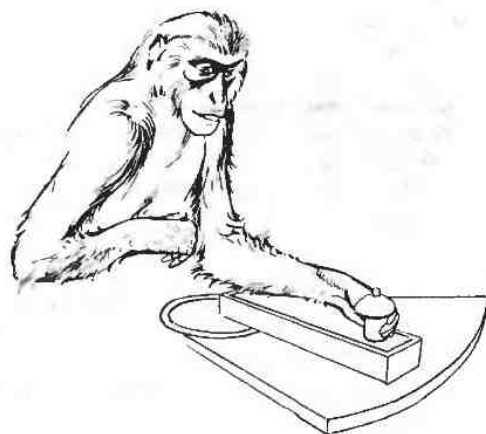


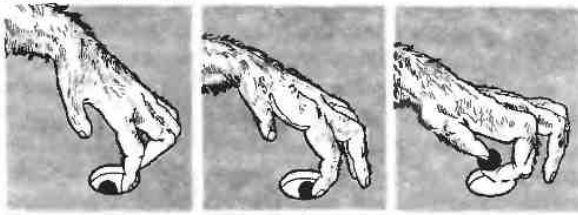
Рис. 5.28. Характеристики активности нейрона двигательной коры во время выполнения двигательной задачи. *Вверху:* схема эксперимента на обезьяне, которая обучена выполнять сгибательные и разгибательные движения с пищевым подкреплением. Время от времени в начале движения создается помеха ему в виде короткого нагрузочного импульса. *А.* Сгибание конечности без помехи. *Б.* То же движение с помехой. *Сверху вниз:* запись положения конечности (П), скорость движения (СД; градусы в секунду), ЭМГ трехглавой и двуглавой мышц плеча, запись активности нейрона (каждая точка соответствует одному импульсу), временная гистограмма частот нейронной импульсации. Обезьяна начинает движение в момент «0». Импульсация нейрона начинается примерно за 150 мс до этого. После внешней помехи (*Б*) происходит быстрая коррекция движения (см. запись механической активности и ЭМГ). Возрастание активности нейрона в случае помехи видно по увеличению плотности точек и высоты столбиков гистограммы (два пика, примерно через 40 и 220 мс после начала движения). Такая транскортикальная реакция передается на спинальный уровень кортикоспинальными нейронами («длиннопетлевой рефлекс») (B. Conrad, K. Matsunami, J. Meyer-Lohmann, M. Wiesendanger, V. B. Brooks: Brain Res., 71, 507, 1974)

приматов и достигает максимального развития у человека. Она связана главным образом с дистальными мышцами, что подчеркивает их значение для человека, отличающегося от прочих животных чрезвычайной «ловкостью рук».

Если пропускать через введенный в кору микроэлектрод стимулирующий ток силой менее 10 мкА, будет возбуждаться область коры радиусом около 90 мкм, содержащая примерно 30 клеток. Такая минимальная зона возбуждения может активировать лишь несколько двигательных единиц одной мышцы или группы мышц, расположенных в непосредственной близости друг от друга. Теперь известно, что определенной группе мотонейронов мишеней соответствует целый ряд таких **эфферентных микрозон**, рассеянных по относительно крупной области двигательной коры между эфферентными зонами других мотонейронов. По-видимому, в двигательных программах участвуют несколько таких микрозон в различных сочетаниях — в зависимости от характера движения.

Пирамидный тракт в значительной степени (а у неприматов — исключительно) **управляет мотонейронами через другие нейроны спинного мозга**. Можно показать экспериментально, что импульсы многих кожных и проприоцептивных сегментарных афферентов конвергируют на одиночных местных интернейронах с импульсами от систем нисходящих трактов. Следовательно, корковая регуляция осуществляется частично путем *мобилизации сегментарных рефлекторных путей*. Обнаружено моносинаптическое влияние пирамидного тракта и других нисходящих путей на *проприоспинальные нейроны* верхнего шейного отдела спинного мозга; это открытие представляет большой интерес в теоретическом плане. Проприоспинальные нейроны образуют сложные цепи, охватывающие несколько

А. До пирамидотомии



Б. После пирамидотомии



Рис. 5.29. Точность действий большого и указательного пальцев обезьяны при хватании мелкого предмета. А. Норма. Б. После перерезки пирамидного тракта на уровне продолговатого мозга обезьяна способна только «выгребать» предмет из углубления с помощью всех пальцев

сегментов. Как обсуждалось в разд. 5.4, это позволяет коре инициировать и модулировать *двигательные синергии, организованные на уровне спинного мозга*.

Кроме того, волокна многих нейронов пирамидного тракта, тела которых находятся в постцентральных соматосенсорных областях, оканчиваются преимущественно в дорсальных рогах. Вероятно, они обеспечивают кортикофугальную модуляцию соматосенсорной передачи (см. также разд. 9.12).

Супраспинальные обратные связи. Нисходящих путей к супраспинальным центрам у приматов намного больше, чем спинальных проекций. Главные мишени здесь – двигательная область таламуса (комплекс вентролатеральных ядер), скорлупа, ядра моста и каудального отдела ствола мозга. В функциональном отношении эти нисходящие проекции можно рассматривать как компоненты внутренних цепей обратных связей, передающих *копии эфферентации* (копии двигательных команд). Хотя об этих системах известно пока немного, возможно, что с повышением филогенетического уровня роль внутренних цепей обратной связи в корковой регуляции движений возрастает (см. также разд. 5.5 и 5.6).

Высшие двигательные функции поля 6

Поле 6 находится непосредственно перед полем 4 по Бродману (ростральнее него) и включает медиальную дополнительную двигательную и латеральную премоторную области коры (рис. 5.26).

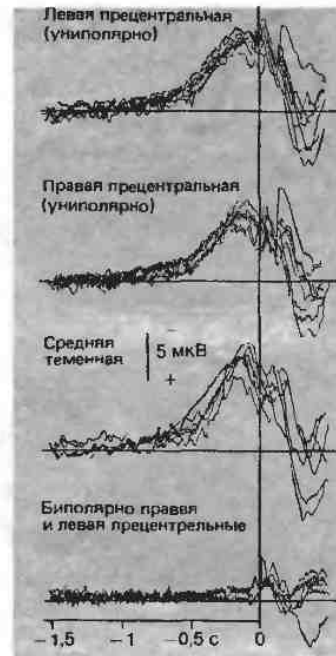
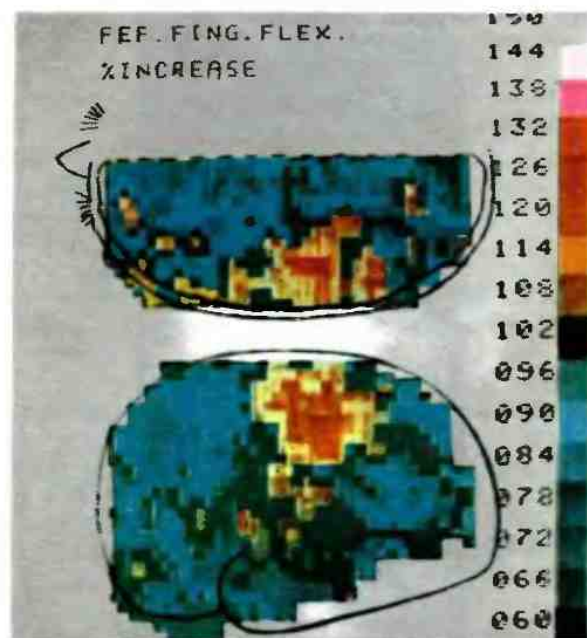
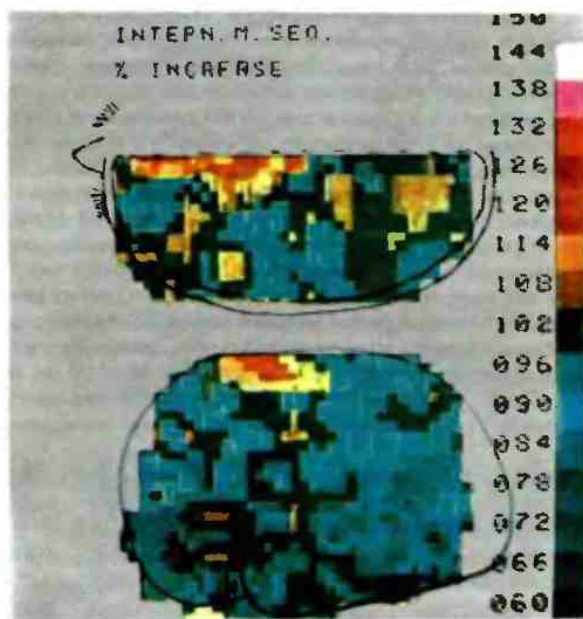


Рис. 5.30. Потенциал готовности (записанный с поверхности черепа) человека, выполняющего произвольные движения указательным пальцем. Каждая кривая получена путем усреднения записей для одного и того же испытуемого в разные дни (1000 движений в день). Различимое на глаз движение начинается в момент «0». Потенциал готовности опережает его примерно на 800 мс; он регистрируется с обеих сторон головы на обширных участках прецентральной и теменной областей. «Преддвигательное положительное отклонение» опережает движение примерно на 90 мс; за этим пиком сразу же следует двигательный потенциал, четко различимый только на самой нижней (биполярной) записи. Он ограничивается контралатеральным движению прецентральной извилины и начинается за 50–100 мс до него. Потенциал, появляющийся во время движения, обусловлен сенсорными (реafferентными) сигналами [26]

Ранее они считались добавочными двигательными полями или частями первичной двигательной коры с представительствами туловищной мускулатуры, но в последние годы мнение изменилось. Хотя нельзя отрицать, что поля 6 и 4 функционируют параллельно, недавно доказано (особенно у человека) *иерархически главенствующее положение поля 6*. В пользу этого свидетельствуют последствия его повреждения, изученные по потенциалам готовности (рис. 5.30), и локальные изменения обмена веществ в мозге при выполнении движений (рис. 5.31). Прямая регистрация активности индивидуальных клеток поля 6 также подтверждает его ведущую роль в качестве ассоциативного двигательного поля [8, 54, 55].



А



Б



Рис. 5.31. Регистрация регионарного кровообращения в мозгу человека во время различных движений. Левое полушарие показано сбоку и сверху. Интенсивность кровообращения в процентах от его уровня в состоянии покоя представлена различной окраской (справа). А. Во время быстрых ритмичных движений пальца активируется метаболизм контралатеральной области предствительства кисти в двигательной коре. Такое относительно простое и стереотипное движение не сопровождается активацией дополнительной двигательной области коры (ДДК). Б. И напротив, при мысленном представлении сложного движения пальца без его реального выполнения происходит двусторонняя активация ДДК (на рисунке показана лишь контралатеральная сторона). В. Схема областей с усилившимся кровообращением (в процентах от уровня в состоянии покоя) [42]

Потенциал готовности [26]. Если попросить испытуемого самостоятельно (т.е. без всяких сенсорных сигналов) ритмично двигать пальцем, электронное усреднение активности, регистрируемой электродами с поверхности черепа, показывает медленно нарастающий отрицательный потенциал, возникающий примерно за 1 с до начала движения. Этот **потенциал готовности** (рис. 5.30) регистрирует-

ся с обеих сторон головы на обширном пространстве, но с максимальной амплитудой – над теменем, т.е. приблизительно над дополнительной двигательной корой. Следовательно, последняя особенно важна для **планирования движения**. Вместе с тем, у обезьян предшествующие движению потенциалы выявляются также в лобной, теменной и лимбической ассоциативных зонах коры.

Регистрация метаболизма. Еще один подход к выяснению локализации мозговых процессов, связанных с произвольными движениями, состоит в определении **местных изменений кровотока в коре больших полушарий** (см. рис. 6.14). Исходя из электрофизиологических данных можно ожидать повышения интенсивности метаболизма в определенных областях коры во время произвольного движения, а соответствующие изменения кровотока представить в виде цветных компьютерных изображений. Прежде всего, кровоток усиливается в пределах той соматотопической области первичной моторной коры, где находится представительство совершающей движение части тела. В зависимости от природы этого движения могут дополнительно активироваться лобные и теменные ассоциативные области. Однако наиболее заметный очаг активности находится в каждом полушарии медиальнее и роstralнее двигательной коры, т. е. в **дополнительной двигательной области** (рис. 5.31). Особенно интересно, что метаболизм в этой фронтотемпальной зоне больше всего усиливается при таких движениях, которые требуют повышенного внимания (например, при работе пальцами в определенной последовательности), причем даже в том случае, когда испытуемого просят только мысленно представить себе заданную последовательность действий (в данном случае первичная двигательная кора не активируется). Отсюда еще раз следует, что дополнительная двигательная область коры обеспечивает скорее **планирование, а не выполнение движений** [42].

Последствия повреждений поля 6. К аналогичным выводам приводит анализ двигательных расстройств после повреждений поля 6. При патологии **премоторной коры** нарушается позная адаптация. Обезьяны, лишенные этой области мозга, с трудом выполняют сложные комплексы движений в правильной временной последовательности, особенно в случае необходимости их зрительного контроля. **Медиальные повреждения, затрагивающие дополнительную двигательную область,** вызывают у человека резкое ограничение двигательной активности. В частности, сильно обедняется спонтанная речь, хотя больной способен вполне нормально повторять слова за другим человеком; это также свидетельствует о высших функциях поля 6. После удаления ее у обезьян нарушается двусторонняя координация движений кистей. Анатомически показано, что в дополнительной двигательной области коры оканчивается большинство проходящих через таламус эфферентных путей от базальных ганглиев. Это представляет особый интерес в связи с тем, что некоторые заболевания этих ганглиев сопровождаются общими нарушениями произвольной двигательной системы (см. также разд. 5.6).

Импulseзация индивидуальных нейронов поля 6 (см. Brinkman, Porter и Tanji, Kurata в [5]). Активация нейронов поля 6, как и нейронов двигательной коры, предшествует движению. Не совсем ясно, опережает ли в среднем их импulseзация разряд нейронов поля 4, но очевидно, что она коррелирует с движением более разнообразно, например с движениями и контралатеральной, и ипсилатеральной кисти. Оказывается, нейроны поля 6 часто кодируют сенсорные «команды». Это выявлено по времени реакции: в определенный момент животное получает сенсорный сигнал к выполнению строго определенного движения (допустим, зеленый свет – вправо, красный свет – влево). Активность нейронов поля 6 лучше коррелирует с сигналом, а не с началом движения.

5.8. Восстановление функций после повреждений двигательной системы

Восстановление после острых повреждений.

Травмы двигательных структур головного и спинного мозга – частый результат дорожных происшествий или острых нарушений кровообращения. При ранениях спинного мозга часто наблюдается двусторонний паралич ног (*паралеплегия*) или даже всех четырех конечностей (*квадриплегия*), а при сосудистой эмболии или кровоизлияниях в его внутреннюю капсулу – односторонний паралич (*гемиплегия*). В обоих случаях прерываются пути, связывающие супраспинальные двигательные центры со спинальными. К счастью, со временем у многих больных функции частично восстанавливаются. Рассмотрим вкратце возможные механизмы этого. Их понимание, несомненно, очень важно для медицины, но процесс реабилитации исключительно сложен, и многие его аспекты остаются неясными [53].

Обычно непосредственный результат спинальной травмы – вялый паралич с гипорефлексией. Как правило, исчезают даже висцеральные рефлексы. Это состояние всегда возникает после разрыва спинного мозга (**спинальный шок**), но может наблюдаться и при супраспинальных повреждениях. Восстановление спинальных рефлексов начинается только через несколько недель. Если разрыв нисходящих путей неполный, возвращается и способность к произвольным движениям (сначала лишь проксимальных групп мышц), причем на первых порах очень слабым и требующим большого сознательного усилия. Постепенно рефлекторная активность, а также сила и возможность выполнения произвольных движений возрастают. Улучшение подвижности может продолжаться в течение месяцев или даже лет; как правило, с наибольшим

трудом восстанавливаются тонкие движения кистей. В хронической стадии наступает рефлекторная гиперактивность. Часто проявляется **спастичность**, т. е. значительное усиление фазического рефлекса растяжения. Признаком повреждения пирамидного тракта служит рефлекс выпрямления пальцев стопы и выгибания вверх ее большого пальца в ответ на поглаживание подошвы («рефлекс Бабинского»).

Немецкий нейрохирург О. Ферстер описал исключительный случай восстановления функций, особенно интересный ввиду того, что аутопсия показала полную дегенерацию пирамидного тракта. Больной смог вновь обрести навыки письма: он нормально держал пальцами ручку и прекрасно владел ею [28]. Поразительное восстановление наблюдалось также у обезьян после удаления двигательной области коры или перерезки пирамидного тракта на уровне ствола мозга. Уже через один-три месяца животные двигались почти нормально. Только при тщательном наблюдении выявлялись неловкость кистей при хватании мелких предметов и общее замедление движений [17, 53].

Восстановление путем научения или структурной реорганизации? При длительных исследованиях в процессе регулярной тренировки двигательных функций у индивидуальных больных были получены примерно такие же результаты, как и у здоровых людей. Возникает вопрос, не является ли функциональная реабилитация просто результатом **двигательного научения**, при котором сохранившиеся нервные структуры используются для приобретения новых двигательных навыков или «приемов». Или же, напротив, восстановление — следствие **структурной реорганизации** (см. ниже)? В настоящее время определенного ответа на этот вопрос не существует. Наиболее вероятно, что мотивация, интенсивная тренировка и научение действуют здесь параллельно процессам структурной реорганизации.

Структурные аспекты восстановления

Принято считать, что после утраты одной структуры ее роль берет на себя другая, с аналогичными функциями, т. е. она **замещает** первую. Это подразумевает исходную **избыточность** структур. Например, у кошки описана взаимная замещаемость функций пирамидного и кортикоруброспинального трактов; у обезьяны постцентральной кора способна выполнять некоторые функции двигательной [44]. После разрыва пирамидного тракта ипсилатеральные кортикоспинальные связи могут взять на себя роль дегенерировавших перекрестных путей. Однако во всех подобных случаях доказательства замещения спорны и имеют косвенный характер.

Известно, что в ЦНС взрослых млекопитающих нейроны не способны регенерировать. Остается загадкой, почему перерезанные аксоны периферических нервов могут вновь отрастать и реиннерви-

А. Острая фаза после повреждения волокон б

Б. Хроническая фаза; спраутинг волокон а

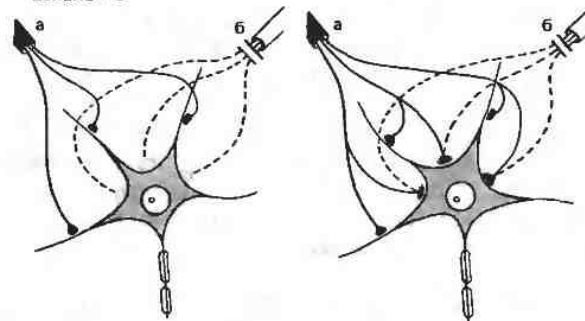


Рис. 5.32. Локальный спраутинг после частичной деафферентации. В хронической фазе (Б) через несколько недель после острой (А) от интактных волокон (а) отрастают новые окончания, занимающие освободившиеся синаптические участки

ровать мышечные волокна, тогда как регенерация центральных аксонов после перерезки гораздо более ограничена. Тем не менее есть данные о **локальном спраутинге** (разрастании) поврежденных волокон с формированием **новых синапсов** (рис. 5.32) [51]. Первые наблюдения заключались в том, что после частичной перерезки дорсальных корешков проксимальные ганглии образуются новые окончания. По-видимому, они принадлежат разрастаниям интактных волокон и занимают освободившиеся места около мембранных рецепторов. Сообщается также, что после деафферентации происходит спраутинг нисходящих волокон, хотя сегментарные афференты обладают существенным приоритетом в процессе восстановления синапсов. Увеличение сегментарного входа, обусловленное таким спраутингом, может играть некоторую роль в появлении гиперрефлексии, которая тоже развивается постепенно. Однако процесс этого «разрастания» бесспорно, так что он не обязательно приводит к функциональному улучшению. Другой повод для сомнений относительно его ведущей роли в реабилитации — несовпадение некоторых сообщений о спраутинге в спинном мозге с результатами применения новейших анатомических методов.

Интересной **моделью спраутинга** служит красное ядро, у которого два основных входа — от коры больших полушарий и от мозжечка (вставочного ядра). Внутриклеточная запись синаптических потенциалов в этой области показала, что корковые афференты оканчиваются на расстоянии от тела нейрона, а мозжечковые — ближе к его телу. После необратимого разрыва последних корковые афференты образуют окончания все ближе к телу; следовательно, реорганизация здесь идет таким образом, что при дегенерации синапсов мозжечковых путей освободившиеся места занимают в результате спраутинга окончания кортикорубральных путей. Дегенерирующие синапсы как будто стимулируют формирование новых окончаний, а незанятая субсинаптическая мембрана притягивает отрастающие волокна (рис. 5.32).

Процессы восстановления в незрелом мозгу. Когда повреждение головного мозга, особенно его коры, случается в раннем возрасте, последствия бывают обычно менее серьезными, чем после аналогичных нарушений во взрослом состоянии. Это справедливо как для двигательных систем, так и для речи (см. с. 158). После удаления участка коры у новорожденных обезьян развитие животных в течение первого года жизни почти не отличается от нормы. Однако, если обычно способность к хватанию предметов пальцами формируется через шесть-девять месяцев, в указанном случае эта специфическая функция двигательной коры и пирамидного тракта не появляется вообще [40]. У хомячков с перерезкой пирамидного тракта, произведенной вскоре после рождения, общая двигательная активность развивается, по-видимому нормально. При гистологическом исследовании мозга этих животных обнаружено, что ростральное место повреждения формируется новый, «обходной», пучок пирамидного тракта, идущий в спинной мозг аномальным путем. Выявлены и синаптические контакты этих нисходящих волокон со спинальными нейронами. Означает ли это, что молодой мозг способен к формированию новых связей большой протяженности? Хотя опыты на хомячках как будто указывают на это, возможно и другое объяснение. Известно, что в процессе созревания исчезают многие связи, присутствующие в незрелом мозгу. К ним, например, относятся «избыточные» связи в составе мозолистого тела, значительная часть которых позднее утрачивается. На ранних стадиях онтогенеза зрительная кора грызунов содержит нейроны, дающие проекции в спинной мозг; затем они исчезают. Можно предполагать, что повреждение, подавляя процессы регрессии, позволяет волокнам, которые в норме обречены на отмирание, функционально замещать дегенерировавшие. Этим объясняется более высокая пластичность молодого мозга, его повышенная по сравнению со зрелым мозгом способность к реорганизации «нейронных схем».

Молекулярные аспекты. Через несколько дней после денервации развивается значительная спонтанная активность индивидуальных мышечных волокон, проявляющаяся в виде *фибрилляций*. Мышечная мембрана становится сверхвозбудимой; область ее чувствительности к ацетилхолину постепенно расширяется от концевой пластинки на всю поверхность волокон. Аналогичные процессы характерны для ЦНС. По-видимому, **сверхчувствительность денервированных структур** представляет собой общий принцип. Большое клиническое значение имеет тот факт, что после утраты дофаминергической иннервации (при болезни Паркинсона) реакция нейронов стриатума на дофамин усиливается [48]. Развитие сверхчувствительности рецепторов связано с их молекулярными преобразованиями (рис. 5.53). Обсуждается возможность причинной связи между аномалиями рецепторов аминокислотных медиаторов и определенными неврологическими и психиатрическими заболеваниями.

Перспективы. Одна из важнейших задач современных фундаментальных исследований состоит в выяснении **условий среды, благоприятствующих процессам регенерации**. Кроме того, привлекают интерес проблемы сверхчувствительности рецепторов, формирования и дегенерации синапсов, участия



Рис. 5.33. После дегенерации пресинаптических окончаний развивается сверхчувствительность постсинаптических рецепторов (показаны красным), так что их реакции на медиаторы становятся аномально сильными. В результате происходит компенсаторное усиление синаптической передачи

глии в регенерации, а также поиск веществ, регулирующих рост нейронов.

Весьма актуальное направление исследований связано с **трансплантацией в стриатум** ткани, содержащей синтезирующие дофамин клетки. Такие эксперименты могут привести к разработке альтернативного метода лечения болезни Паркинсона, не требующего введения L-дофа. Другой многообещающий экспериментальный подход — поиск возможностей регенерации ЦНС путем имплантации кусочков периферических нервов, которые направляли бы рост новых волокон.

5.9. Литература

Учебники и руководства

1. *Boyd J. A., Davey M. R.* Composition of Peripheral Nerves. Edinburgh, London, Livingstone, 1968.
2. *Brooks V. B.* (Ed.). Handbook of Physiology, Section I, The Nervous System, Vol. 2, Parts 1 and 2. Motor Control. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1981.
3. *Creutzfeldt O. D.* Cortex cerebri, Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde. Heidelberg, Springer, 1983.
4. *Desmedt J. E.* (Ed.). Cerebral Motor Control in Man. Long Loop Mechanisms. Basel, Karger, 1978.
5. *Desmedt J. E.* (Ed.). Motor Control Mechanisms in Health and Disease, Adv. Neurol., Vol. 39, New York, Raven Press, 1983.
6. *Eccles J. C.* The Inhibitory Pathways of the Central Nervous System. The Sherrington Lectures IX. Springfield/III. Ch. C. Thomas. 1969.
7. *Eccles J. C., Ito M., Szentagothai J.* The Cerebellum as a Neuronal Machine. Heidelberg, Springer, 1967.
8. *Evarts E. V., Shinoda U., Wise S. P.* Neurophysiological Approaches to Higher Brain Functions, New York, Wiley, 1984.
9. *Fearing F.* Reflex Action. A Study in the History of Physiological Psychology, Baltimore, William & Wilkins, 1930.
10. *Gilman S., Bloedel J. R., Lechtenberg R.* Disorders of the

- Cerebellum, Contemporary Neurology Series, Vol. 21, Philadelphia, Davis, 1981.
11. *Granit R.* The Basis of Motor Control, New York, Academic Press, 1970.
 12. *Herman R.M., Grillner S., Stein P.S.G., Stuart D.G.* (Eds.). Neural Control of Locomotion, New York, Plenum Press, 1976.
 13. *Ito M.* The Cerebellum and Neural Control, New York, Raven Press, 1984.
 14. *Magnus R.* Körperstellung, Berlin, Springer, 1924.
 15. *Matthews P.B.C.* Mammalian Muscle Receptors and their Central Actions, London, Arnold, 1972.
 16. *Penfield W., Rasmussen T.* The Cerebral Cortex of Man. New York, McMillan, 1950.
 17. *Phillips C.G., Porter R.* Corticospinal Neurones. Their Role in Movement. Monographs of the Physiol. Soc. No. 34, London, Academic Press, 1977.
 18. *Poeck K.* Neurologie, 6 Aufl. Heidelberg, Springer, 1982.
 19. *Rademaker G.G.J.* Das Stehen. Berlin, Springer, 1931.
 20. *Roberts T.D.M.* Neurophysiology of Postural Mechanisms, 2nd Ed. London, Butterworth, 1978.
 21. *Sherrington C.S.* The Integrative Action of the Nervous System, New Haven, Yale University Press, 2nd Ed. 1947, Reprinted 1961 (1966).
 22. *Towe A.L., Luschei E.* (Eds.). Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 5, Motor Coordination. New York, Plenum, 1981.
 23. *Whiting H.T.A.* (Eds.). Human Motor Actions. Amsterdam, North Holland, 1984.
- Оригинальные статьи и обзоры**
24. *Alexander G.E., Delong M.R., Strick P.L.* Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.*, **9**, 357 (1986).
 25. *Boyd J.A.* Muscle spindles and stretch reflexes. In: Scientific Basis of Clinical Neurology (Eds. M. Swash, C. Kennard) S. 74-97. London, Churchill Livingstone, 1985.
 26. *Deecke L., Grözingen B., Kornhuber H.H.* Voluntary finger movement in man: cerebral potentials and theory. *Biol. Cybernetics*, **23**, 99 (1976).
 27. *Eccles R.M., Lundberg A.* Synaptic actions motoneurons by afferents which evoke the flexion reflex. *Arch. ital. Biol.*, **97**, 199 (1959).
 28. *Foerster O.* Motorische Felder und Bahnen. In: Bumke O., Foerster O. (Eds.). Handbuch der Neurologie, Band 6, Berlin, Springer, 1936.
 29. *Graybiel A.M.* Neurochemically specified subsystems in the basal ganglia. In: *Evered D., O'Connor M.* (Eds.) Functions of the basal ganglia. CIBA Foundation Symp. 107, London, Pitman, 1984.
 30. *Hagbarth K.E., Finer B.L.* The plasticity of human withdrawal reflexes to noxious stimuli in lower limbs. *Progr. Brain Res.*, **1**, 65-78 (1963).
 31. *Hagbarth K.E., Kugelberg E.* Plasticity of human abdominal skin reflex. *Brain*, **81**, 305-319 (1958).
 32. *Holmes G.* Selected Papers (Ed. C.G. Phillips) London, Oxford University Press, 1979.
 33. *Houk J.C.* Regulation of stiffness by skeletomotor reflexes. *Ann. Rev. Physiol.*, **41**, 99 (1979).
 34. *Kuhn R.A.* Functional capacity of the isolated human spinal cord. *Brain*, **73**, 1 (1950).
 35. *Langston J.W.* MPTP and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, **8**, 79 (1985).
 36. *Lundberg A., Malmgren K., Scomburg E.D.* Comments on reflex actions evoked by electrical stimulation of group II muscle afferents. *Brain Res.*, **122**, 551 (1977).
 37. *Marsden C.D.* Which motor disorder in Parkinson's disease indicates the true motor function of the basal ganglia? In: *Evered D., O'Connor M.* (Eds.) Functions of the basal ganglia. CIBA Foundation Symp. 107, London, Pitman p. 225, 1984.
 38. *McCormick D.A., Steinmetz J.E., Thompson R.F.* Lesions of the inferior olivary complex cause extinction of the classically conditioned eyeblink response. *Brain Res.*, **359**, 120 (1985).
 39. *Montarolo P.G., Palestini M., Strata P.* The inhibitory effect of the olivo-cerebellar input to the cerebellar Purkinje cells in the rat. *J. Physiol. (Lond.)*, **332**, 187 (1982).
 40. *Passingham R.E., Perry V.H., Wilkinson F.* The long-term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult Rhesus monkeys. *Brain*, **106**, 675 (1983).
 41. *Puchala E., Windle W.F.* The possibility of structural and functional restitution after spinal cord injury. A review. *Experimental Neurology*, **55**, 1 (1977).
 42. *Roland P.E., Larsen B., Lassen N.A., Skinhøj J.E.* Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.*, **43**, 118 (1980).
 43. *Sasaki K., Gemba H.* Development and change of cortical field potentials during learning processes of visually initiated movements in the monkey. *Exp. Brain Res.*, **48**, 429 (1982).
 44. *Sasaki K., Gemba H.* Compensatory motor function of the somatosensory cortex for the motor cortex temporarily impaired by cooling in the monkey. *Exp. Brain Res.*, **55**, 60 (1984).
 45. *Sato A., Schmidt R.F.* Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol. Rev.*, **53**, 916 (1973).
 46. *Schmidt R.F.* Presynaptic inhibition in the vertebrate central nervous system. *Ergebn. Physiol.*, **63**, 20 (1971).
 47. *Schmidt R.F.* Control of the access of afferent activity to somatosensory pathways. In: *Handb. of Sensory Physiology*. Vol. II, Somatosensory System (Ed. A. Iggo), p. 151, Neidelberg, Springer, 1973.
 48. *Schultz W.* Depletion of dopamine in the striatum as an experimental model of parkinsonism: direct effects and adaptive mechanisms. *Progr. Neurobiol.*, **18**, 121 (1982).
 49. *Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S.* Longitudinal topography and interdigitation of cortico-striatal projections in the Rhesus monkey. *J. Neurosci.*, **5**, 776 (1982).
 50. *Shik M.L., Orlovsky G.N.* Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiol. Rev.*, **56**, 465 (1976).
 51. *Tsukahara N.* Synaptic plasticity in the mammalian nervous system. *Ann. Rev. Neurosci.*, **4**, 351 (1981).
 52. *Vallo A.B.* Muscle spindle response at the onset of isometric voluntary contractions in man. Time difference between fusimotor and skeletomotor effects. *J. Physiol. (Lond.)*, **218**, 405 (1971).
 53. *Wiesendanger M.* The pyramidal tract: its structure and function. In: *Handbook Behav. Neurobiol.* Vol. 5. Motor Coordination (Eds. A.L. Towe, E.S. Luschei), New York, Plenum, 1981.
 54. *Wiesendanger M.* Organization of secondary motor areas of cerebral cortex. In: *Handbook of Physiology*. Section 1. The Nervous System, Vol. II, Motor Control, Part 2 (Ed. V.B. Brooks) Bethesda, Md. Amer. Physiol. Soc., 1981.
 55. *Wiesendanger M.* Recent developments in studies of the supplementary motor area of primates. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **103**, 1 (1986).
 56. *Wiesendanger M., Miles T.S.* Ascending pathways of low-threshold muscle afferents to the cerebral cortex and its possible role in motor control. *Physiol. Rev.*, **62**, 1234 (1982).
 57. *Woolsey C.N., Settlage P.H., Neyer D.R., Sencer W., Pinto-Hamuy T., Travis H.M.* Patterns of localization in pre-central and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Proc. Assoc. Res. nerv. Ment. Dis.*, Vol. 30 (1950).

ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Р. Шмидт

6.1. Определение и локализация интегративных функций

«Интегративными» называют такие функции ЦНС, которые не связаны непосредственно с обработкой сенсорных сигналов или управлением двигательными и вегетативными центрами. Они лежат в основе цикла сон/бодрствование, сознания, речи, мышления (понимания и манипулирования понятиями), памяти (включая процессы научения) и эмоций. Структуры, отвечающие за эти функции, локализованы главным образом (хотя и не исключительно) в двух крупных отделах конечного мозга — **лимбической системе** и **новой коре (неокортексе)**. Лимбическая система рассматривается в главе, посвященной вегетативным функциям; там же обсуждаются нейрофизиологические основы мотиваций и эмоций (разд. 16.6 — «Лимбическая система и поведение»). Здесь же мы обратимся к новой коре и нейрофизиологическим механизмам других вышеупомянутых интегративных функций.

Функциональная топография новой коры

Локализационистские и холистические представления. Попытки увязать сенсорные, двигательные и высшие психические функции с конкретными участками коры предпринимались уже в прошлом веке. **Френология** — теория, разработанная Ф. Галлом в начале XIX в., — основывалась на представлениях о том, что об умственных и моральных качествах человека можно судить по результатам тщательного измерения его черепа, так как определенным чертам личности якобы отвечают конкретные участки поверхности головного мозга. Подобные взгляды не имели каких-либо серьезных научных обоснований. Впоследствии, однако, быстро накопилось множество свидетельств **специфических функций конкретных корковых областей**. В качестве примеров можно привести открытие двигательной речевой зоны Пьером Брока в 1865 г., первичной двигательной коры Г. Фритчем и Э. Гитцигом в 1870 г. и описание сенсорного речевого центра К. Вернике в 1874 г. (ссылки в [10]). В первой половине XX в. ученые произвели подробное картирование коры головного мозга человека на основании тщательного анализа неврологических и психических нарушений, возникающих при ее местных повреждениях (вследствие огнестрельных ра-

нений или заболеваний). Интересным с исторической точки зрения примером может служить карта коры, составленная К. Клайстом (рис. 6.1) [24, 52].

Однако уже с самых первых шагов в этой области высказывалась и противоположная точка зрения, оспаривающая столь дискретную локализацию различных психических функций. Так, Лешли [54] обнаружил, что нарушения, возникающие у крыс при удалении различных участков коры, в большей степени зависят от величины разрушаемой области, нежели от ее местоположения. На основании этих данных он сформулировал концепцию «**эквивалентности**» всех отделов головного мозга, в соответствии с которой любой из них может принимать на себя функции другого. В настоящее время эти и подобные холистические взгляды так же устарели, как и представления о строгой корковой локализации функций [4, 10, 12, 21].

Локализация ассоциативной коры. На рис. 6.2 представлена схема, отражающая принятое в настоящее время **подразделение коры на сенсорные, двигательные и ассоциативные зоны**. К **неспецифичной**, или **ассоциативной**, коре здесь отнесены области, которым нельзя приписать каких-либо преимущественно сенсорных или двигательных функций (см. по их поводу соответствующие разделы гл. 5 и разд. 8.12). У человека неспецифичные зоны занимают большую часть коры. Термин «**ассоциативная кора**» возник в связи с существовавшим представлением о том, что эти зоны за счет проходящих через них кортикокортикальных соединений связывают («ассоциируют») друг с другом сенсорные и двигательные зоны и одновременно служат субстратом высших психических функций (см. рис. 6.1).

Однако эта ранняя концепция, рассматривающая как неспецифичные (принадлежащие ассоциативной коре) все участки коры, не относящиеся к преимущественно сенсорным или двигательным зонам, оказалась упрощенной. Из рис. 6.2 видно, что и в «неспецифичной» коре были выделены сенсорные и двигательные поля второго и даже более высоких порядков. На сегодняшний день к **неспецифичной**, или **ассоциативной**, коре в узком смысле слова относят: теменно-височно-затылочную, префронтальную и лимбическую ассоциативные зоны. Если упрощенно представить их функции, каждая из этих областей особенно важна соответственно для следующих интегративных процессов: высших сен-

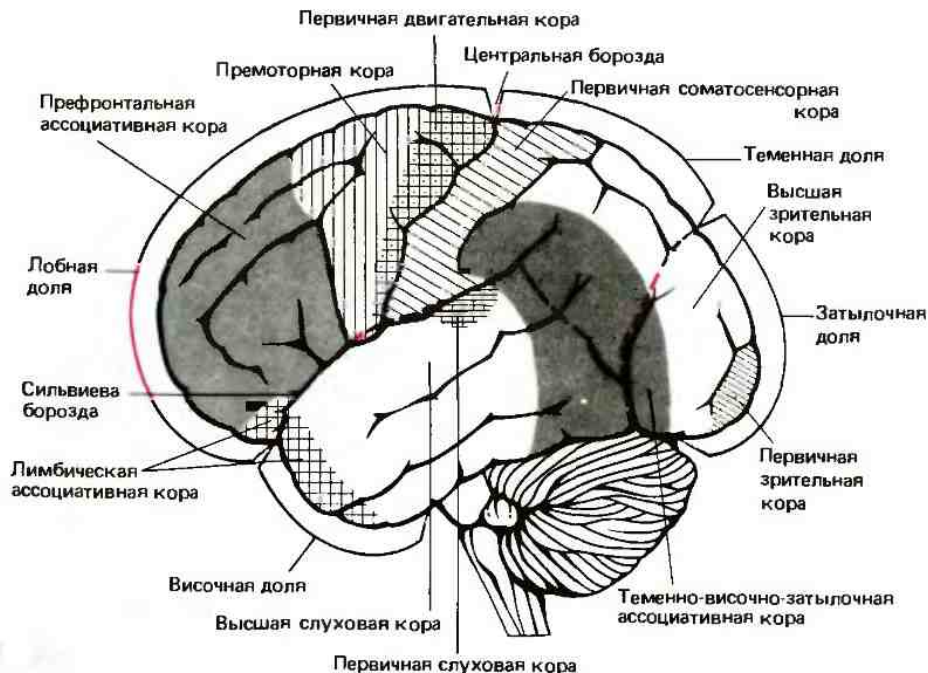


Рис. 6.2. Четыре основные доли коры головного мозга (лобная, височная, теменная и затылочная); вид сбоку. В них расположены первичная двигательная и сенсорная области, двигательные и сенсорные области более высокого порядка (второго, третьего и т.д.) и ассоциативная (неспецифичная) кора. Обсуждение в тексте

концепция будет заменена какой-либо иной. Возможно, например, разграничение зон коры на основании их **биохимических** свойств. Применение этих критериев уже продемонстрировало иной структурный принцип организации ЦНС, не согласующийся с ее филогенетическим подразделением, а соответствующий объединению молодых и старых отделов в функционально однородные, четко обособленные системы (подробнее см. [4]).

Значение энцефализации для высших мозговых функций

У позвоночных между массами мозга (**Е**) и тела (**Р**) наблюдается приближенная степенная зависимость вида

$$E = K \times R^{2/3},$$

где константа **К** (**коэффициент энцефализации**) у мелких млекопитающих очень мала (у мыши – 0,06), у шимпанзе составляет 0,30, а у человека почти 1,00. Иными словами, у человека по сравнению с другими позвоночными относительная масса мозга намного больше. Это позволило сделать вывод, что крупный мозг наряду с непропорционально возросшей площадью новой коры стал предпосылкой развития таких специфических для человека функций, как речь, мышление, моральные и эстетические установки (см., например, [10]).

Этот вывод, однако, не выдерживает серьезной критики. Во-первых, возрастание площади неокор-

текса у человека довольно точно соответствует прогнозам, вытекающим из соотношения между массами новой коры и всего мозга у млекопитающих в целом. Кроме того, неокортекс человека относительно увеличивается не больше, чем лимбическая система. В процессе эволюции такое увеличение у приматов (и особенно – у человека) могло быть в основном обусловлено, с одной стороны, уменьшением других отделов мозга из-за снижения специализации сенсорных функций (например, утраты тонкого обоняния) и разнообразия двигательных реакций, а с другой стороны – развитием новой коры как **системы мультисенсорного отражения мира**. В таком случае речь выступает в качестве особой формы сенсорной интеграции, требующей системы точной временной регуляции и запоминания звуков, и роль такой системы играет именно неокортекс (см. ссылки в [4]).

Специалисты по эволюционной биологии объясняют возрастание **энцефализации** у позвоночных, и в частности у хищных, взаимоотношениями типа охотник – жертва. Согласно такой точке зрения, давление отбора способствовало развитию у хищных эффективных стратегий обнаружения жертв, редко встречающихся в пространстве и во времени; соответственно совершенствовались их сенсорные и анализирующие системы. Что касается речи, она, вероятно, мало связана с энцефализацией, так как

появилась у представителей *Homo sapiens* лишь около 40 000 лет назад, тогда как масса мозга человека достигла современного уровня (примерно 1400 г) приблизительно 200 000 лет назад. Значит речь, по всей видимости, — только результат (причем довольно поздний) энцефализации. В то же время она, вероятно, сыграла определенную роль в формировании четкой латерализации корковых функций (с. 152).

Более высокие по сравнению с другими животными способности человека к мышлению и научению также не связаны с возникновением каких-то особых нервных клеток типа «речевых нейронов», «нейронов памяти» и т. п. По всей вероятности, развитие этих особенностей обусловлено чисто количественными изменениями, а именно увеличением числа нейронных сетей, вовлекаемых в обработку информации. Оно наиболее выражено в неокортексе, который благодаря этому, по-видимому, обеспечивает высокую скорость такой обработки, в частности при научении, извлечении данных из памяти, произнесении и понимании слов. Следовательно, организация нейронной сети в коре и способы ее взаимодействия с другими корковыми и более глубокими областями представляют особый интерес.

6.2. Основы физиологии коры головного мозга

Функциональная гистология коры головного мозга

Общие принципы организации коры. Слои коры.

Кора головного мозга представляет собой многослойную нейронную ткань со множеством складок общей площадью (в обоих полушариях) примерно 2200 см^2 (что соответствует квадрату со сторонами $47 \times 47 \text{ см}$). Ее толщина колеблется от 1,3 до 4,5 мм, а общий объем равен 600 см^3 . В состав коры головного мозга входит 10^9 – 10^{10} нейронов и множество глиальных клеток, общее число которых пока не известно [6, 58]. В пределах коры чередуются слои, то содержащие преимущественно тела нервных клеток, то образованные в основном их аксонами, поэтому на свежем срезе она выглядит полосатой. На основании формы и расположения клеток в типичном случае выделяют шесть слоев, и некоторые из них можно подразделить на два или более вторичных слоев (рис. 6.3, 6.5).

Более 90% коры головного мозга имеет именно такое шестислойное строение. В ходе филогенеза подобная кора впервые появилась у млекопитающих, поэтому она называется новой (неокортексом). Кроме того, в связи с однородным строением ее называют изокортексом. Более древний тип коры — аллокортекс — в основном трехслойный. Он расположен в глубине височных долей и с поверхности

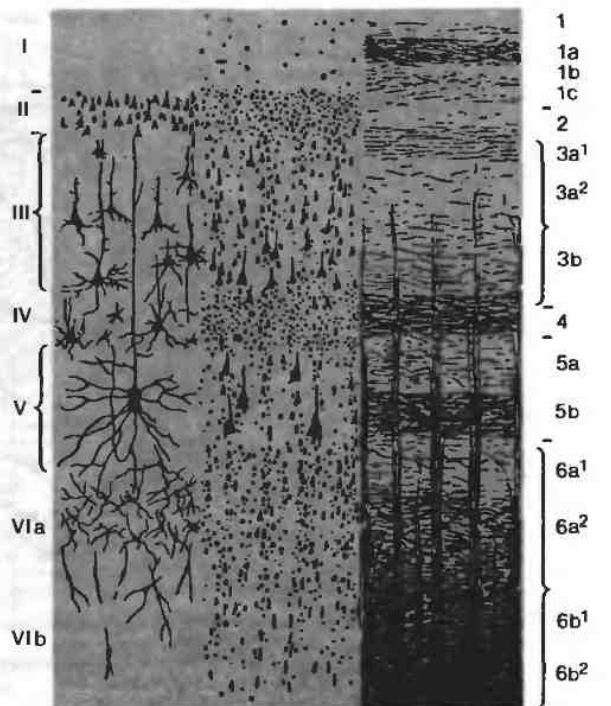


Рис. 6.3. Полусхематическое изображение слоев коры головного мозга. Слева: основные типы их нервных клеток (окраска по Гольджи); посередине: тела нейронов (окраска по Нисслю); справа: общее расположение волокон (миелиновых оболочек). Слои нумеруются от поверхности вглубь. Приведены две наиболее распространенные системы нумерации. Описание в тексте (по Brodmann, Vogt с изменениями)

мозга не виден. В состав аллокортекса входит архипаллиум (зубчатая фасция, аммонов рог и основание гиппокампа), палеопаллиум (препириформная, периамигдаллярная и энторинальная области) и производные коры — ограда и миндалина [6, 10, 21].

В составе изокортекса выделяют следующие слои (с поверхности вглубь; рис. 6.3, 6.5).

I. Молекулярный (плексиформный). В этом слое множество волокон, образующих густое параллельное переплетение, но мало клеток.

II. Наружный зернистый (наружный гранулярный). В нем густо расположены мелкие нейроны самой различной формы, среди которых находятся малые пирамидные клетки (названные так из-за своей формы). Нервные волокна здесь ориентированы преимущественно параллельно поверхности коры.

III. Наружный пирамидный. Он состоит в основном из пирамидных нейронов средней величины; более крупные клетки лежат в нем глубже.

IV. Внутренний зернистый (внутренний гранулярный). В этом слое рыхло расположены мелкие нейроны различной величины (звездчатые клетки), между которыми проходят плотные пучки параллельных поверхности коры волокон.

V. Внутренний пирамидный. Он состоит в основном из средних и крупных пирамидных клеток; особенно крупные они (гигантские пирамидные клетки Беца) в прецентральной извилине. Как и у всех пирамидных нейронов, у них

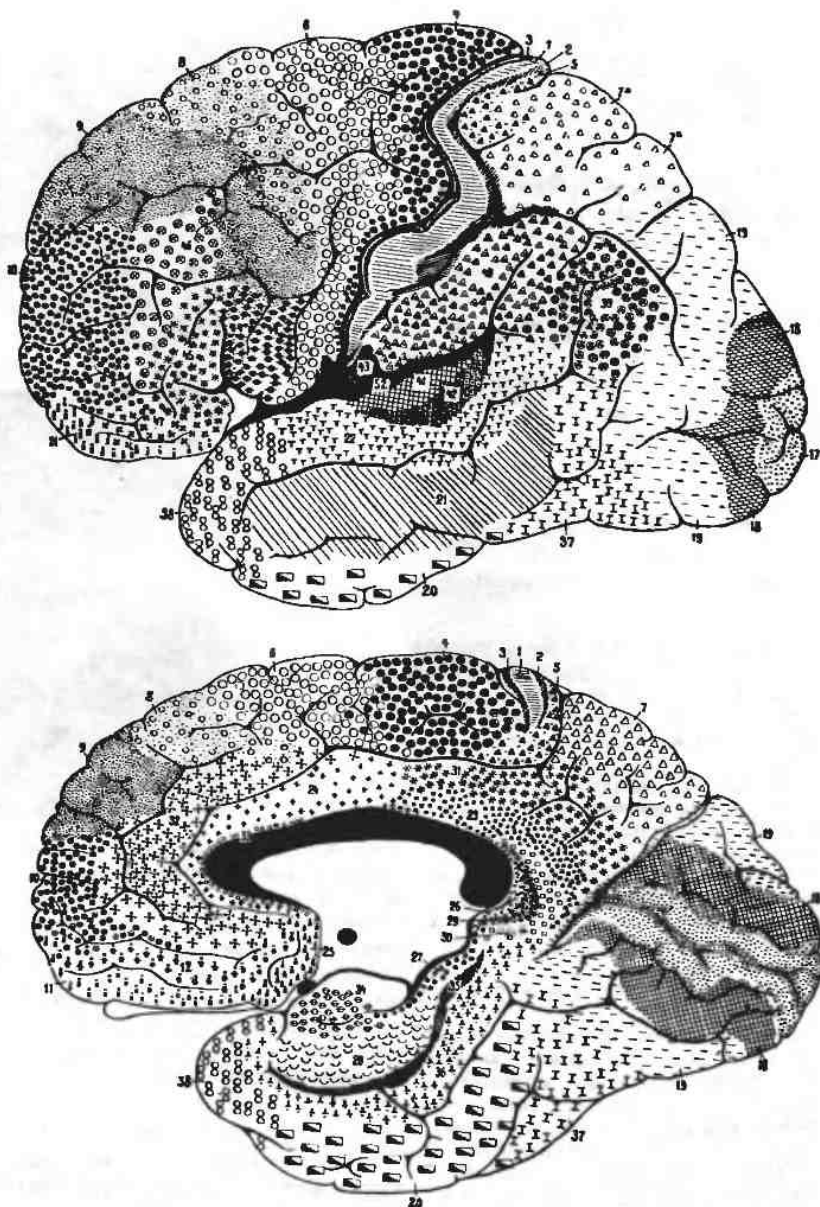


Рис. 6.4. Цитоархитектоническая карта коры головного мозга человека по Бродману. Различные поля обозначены цифрами и выделены специальными символами. Эта карта была впервые опубликована в 1909 г.

длинные апикальные дендриты, простирающиеся вплоть до молекулярного слоя, и базальные дендриты, проходящие более или менее параллельно поверхности коры.

VI. Слой веретеновидных (фузиформных) клеток. Здесь находятся преимущественно веретеновидные нейроны. Глубинная часть этого слоя (VIb) переходит в белое вещество головного мозга.

Карты коры. Хотя структура изокортекса в принципе однородна, ей свойственна значительная пространственная изменчивость. По **citoархитектонике**, т. е. плотности, расположению и форме нейронов, Бродман разделил кору головного мозга при-

мерно на 50 полей (рис. 6.4). Существуют и более подробные ее карты [6]. Эти выделенные по гистологическим признакам поля в известной степени совпадают с зонами, которым на основании физиологических и клинических данных приписывают определенные функции (см. разд. 6.1 и рис. 6.5).

Существуют также карты коры, построенные с учетом различий в расположении нервных волокон, т. е. **миелоархитектоники**. Они в основном совпадают с цитоархитектоническими. Есть и другие структурные признаки, по

которым можно разделить кору головного мозга на различные области,—строение сосудистого ложа (**ангиоархитектоника**), расположение, природа и форма глиальных клеток (**глиоархитектоника**), содержащиеся в нейронах химические вещества типа ферментов и медиаторов (**химеоархитектоника**) [6, 10].

Гомотипический и гетеротипический изокортекс. Фон Эконе подразделил все цитоархитектонические поля коры на *пять основных типов* (рис. 6.5). Типы 2, 3 и 4 (в нижней части рис. 6.5) содержат все шесть слоев (выраженных в различной степени), поэтому называются **гомотипическими**. И напротив, в зрелой коре, соответствующей типам 1 и 5, меньше шести слоев; ее называют **гетеротипической**. В коре типа 1 не выражены зернистые слои (II и IV); в коре типа 5 они, наоборот, особенно хорошо заметны, но пирамидные слои (III и V) развиты слабо. Соответственно кору типа 1 называют **агранулярной**, а типа 5—**гранулярной**, или **кониокортексом** (от греч. *konios*—пыльный, поскольку слой зернистых клеток IV выглядит как «запыленная» полоса).

Агранулярная кора наиболее распространена в тех участках, откуда исходят **кортикальные эфференты**, например в прецентральной извилине и спереди от нее (рис. 6.5). Таким образом, ее можно считать **характерной для двигательных областей**. И напротив, **кониокортекс** встречается главным образом в местах окончания основных сенсорных путей, т. е. это типичная сенсорная кора. В **специфических зонах** обнаружены различные виды **гомотипической коры**. Между основными типами коры существуют постепенные переходы. Области лобных долей, помеченные цифрой «2» на рис. 6.5, а также передней половины поясной извилины в настоящее время предпочитают относить к гетеротипической коре, которую называют **дисгранулярной**.

Связи неокортекса. Аfferентные и эfferентные связи коры головного мозга также можно подразделить на несколько основных типов. К **корковым эфферентам** (кортикофугальным волокнам) относятся: **проекционные волокна** к подкорковым структурам (например, кортикоспинальный тракт, кортикопонтинный и кортикоталамический пути); **ассоциативные волокна**, идущие к другим областям коры того же полушария; **комиссуральные волокна**, соединяющие корковые области разных полушарий. Подавляющее большинство комиссуральных волокон проходит в составе мозолистого тела (ср. с. 153). Они весьма многочисленны; у человека их количество оценивается в 200 млн. (по 100 млн. в каждом направлении).

Корковые афференты (кортикопетальные волокна) включают как упомянутые выше **ассоциативные и комиссуральные волокна** от других областей коры, так и **таламотортикальные волокна**—главные, если не единственные, афферентные пути от подкорковых структур.

Нейроны и нейронные цепи коры. В коре содержится огромное количество весьма разнообразных нейронов (см. рис. 6.3 и 6.5), однако все эти клетки можно разбить на **два основных типа**—**пирамидные** и **звездчатые**. Название первых отражает характерную форму их тел (рис. 6.6). Главная особенность этих клеток заключается в том, что их аксоны

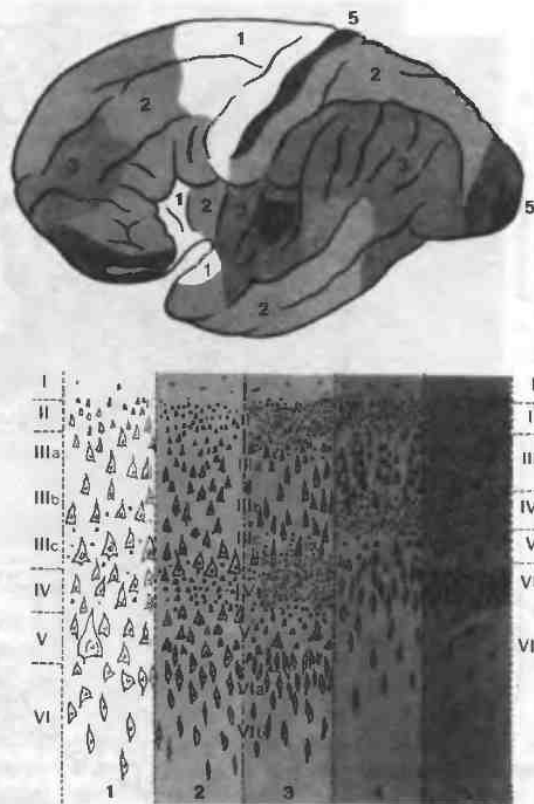


Рис. 6.5. Основные цитоархитектонические типы неокортекса (внизу) и их распределение в коре головного мозга (вверху). 2, 3, 4—гомотипическая; 1, 5—гетеротипическая кора (1—агранулярная, 5—гранулярная). Эти данные были впервые опубликованы в 1927 г. фон Эконе, который особо подчеркивал постепенность переходов от одного типа коры к другому. Области «2» лобной доли (а также передней половины поясной извилины, которой на рисунке нет) в настоящее время называют **дисгранулярной корой**.

выходят из коры и оканчиваются в других корковых или иных структурах (см. ниже). Название звездчатых клеток также обусловлено их формой (рис. 6.6, А, В); их аксоны оканчиваются в коре, т. е. речь идет о **корковых интернейронах**.

Связи корковых нейронов друг с другом и с входящими в кору афферентами соответствуют основной схеме, приведенной на рис. 6.6, несколько модифицирующейся в различных областях коры [12, 21]. В слое I располагаются преимущественно апикальные дендриты пирамидных клеток и аксоны звездчатых клеток, проходящие параллельно поверхности. Эти аксоны обеспечивают **местные внутрикорковые связи** между нейронами, расположенными в непосредственной близости друг от друга. В слоях II и III (рис. 6.6, Б) находятся мелкие пирамидные клетки, аксоны которых идут в другие области коры; аксоны из других областей, в свою

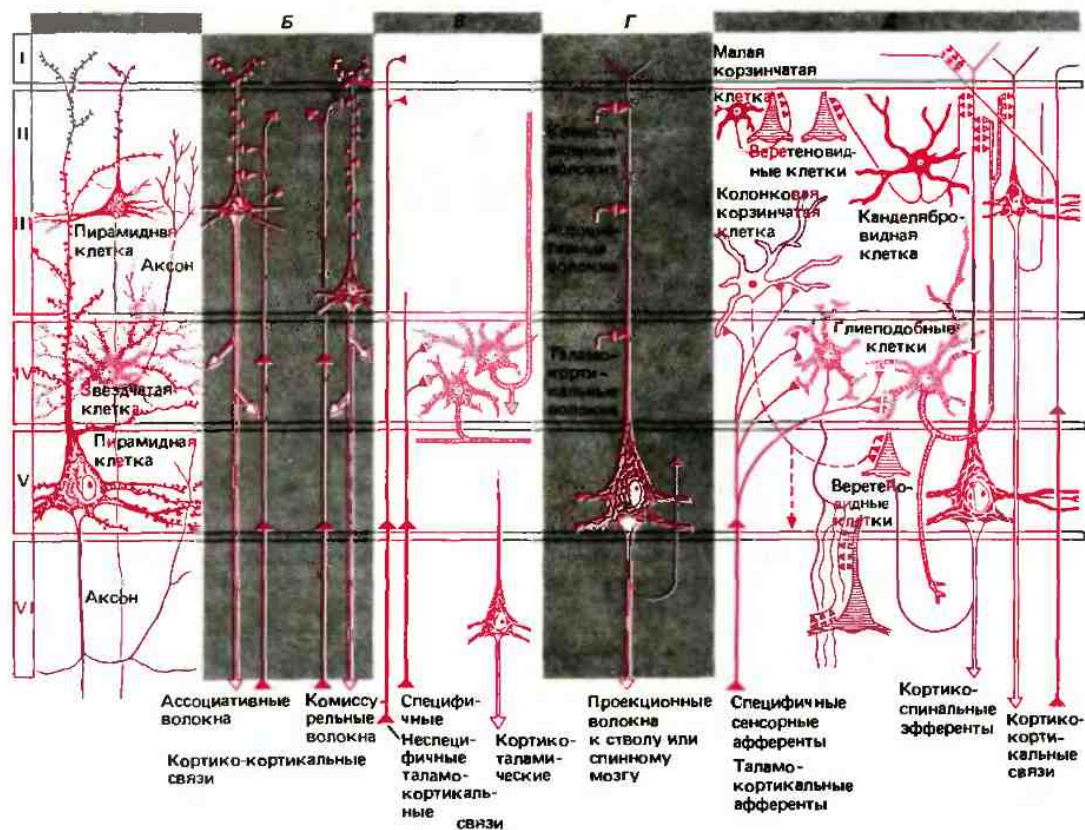


Рис. 6.6. Нейроны, их сети, афферентные и эфферентные связи в различных слоях коры (сильно упрощено и схематично). А. Локализация и форма двух основных типов корковых нейронов. Б. Кортикокортикальные входы и выходы (ассоциативные и комиссуральные волокна). В. Таламокортикальные (неспецифические и специфические) и кортикоталамические связи. Г. Синаптические входы пирамидной клетки, аксон которой идет к субталамическим отделам (стволу мозга и спинному мозгу). Д. Обобщенная схема корковых контуров (на основе ряда публикаций J. Szentágothai; сильно упрощено). Б-Г: по данным многих авторов

очередь, входят в слои II и III в качестве афферентов. Таким образом, эти слои обеспечивают «межкорковую» передачу информации. Главный вход слоя IV (рис. 6.6, В) — специфические афференты от таламуса, оканчивающиеся на многих звездчатых клетках и иногда — непосредственно на пирамидных (рис. 6.6, Г). Информация, поступающая сюда от таламуса, передается в другие слои. За обратную ее передачу — от коры к таламусу — отвечают главным образом нейроны слоя I (рис. 6.6, В). Таким образом, слои IV и VI обеспечивают таламокортикальный и кортикоталамический потоки информации. Неспецифические таламокортикальные волокна оканчиваются также в слоях I и II (рис. 6.6, В, слева); определение специфических и неспецифических путей приводится в гл. 9 при обсуждении рис. 9.22; см. с. 215). Наконец, в слое V находятся особенно крупные пирамидные нейроны (в двигательной коре они называются гигантскими клетками Беца; рис. 6.6, Г), аксоны которых направляются к нижележащим

структурам — базальным ганглиям, стволу и спинному мозгу. Образующие ими длинные нисходящие пути, типичным примером которых служит кортикоспинальный, или пирамидный, тракт (см. с. 121), обеспечивают, таким образом, передачу информации к субталамическим отделам мозга.

Относительно направления обработки информации в коре можно сделать некоторые выводы из схемы организации ее афферентных и эфферентных элементов (рис. 6.6, А-Г) и их связей с местными нейронными контурами (рис. 6.6, Д). Упрощенно говоря, цепочка элементов, обрабатывающих тот или иной вид информации, расположена перпендикулярно поверхности коры. Это вполне согласуется с представлениями о ее гистологических и функциональных колонковых модулях, с которыми мы уже сталкивались в предыдущей главе при обсуждении двигательной коры («микрзоны»; см. с. 122) и еще раз встретимся, когда будем рассматривать соматосенсорную кору (см. с. 218) [12, 21].

Длинные апикальные дендриты пирамидных клеток, перпендикулярные поверхности коры, особенно хорошо приспособлены для получения информации от самых разнообразных афферентов и интернейронов. Большинство их аксондендритных синапсов, по-видимому, *возбуждающие*. С другой стороны, на их базальных дендритах, отходящих вблизи аксона, много *тормозных синапсов*; эта зона крайне важна для регуляции потока выходящих из коры возбуждающих сигналов.

Звездчатые клетки (рис. 6.6, А, В) бывают как возбуждающими, так и тормозными. Аксоны *возбуждающих звездчатых клеток*, как правило, *перпендикулярны* поверхности коры, т.е. параллельны апикальным дендритам пирамидных клеток, с которыми они образуют многочисленные синаптические контакты. Аксоны *тормозных звездчатых клеток* проходят *горизонтально*, т.е. параллельно поверхности коры. Их синапсы образуют вокруг участков пирамидной клетки вблизи аксона сплетение в виде корзинки, поэтому такие звездчатые клетки часто называют также *корзинчатыми*. Одна из их функций может заключаться в изоляции активной корковой колонки от окружающих ее нейронов за счет *околоколлового торможения*.

До сих пор не установлены все медиаторы корковых нейронов. Пирамидные клетки, по-видимому, выделяют какую-то возбуждающую аминокислоту, возможно глутамат или аспартат. В некоторых звездчатых клетках обнаружены нейропептиды (с. 54). Есть указания на то, что медиатором корзинчатых клеток служит ГАМК. Однако учитывая разнообразие звездчатых клеток, можно предположить наличие у них и других медиаторов. Многие афференты выделяют моноамины (норадреналин и дофамин), другие же такие волокна — ацетилхолин.

Электрофизиологические корреляты активности коры головного мозга

Биофизические свойства корковых нейронов. По своим биофизическим свойствам нейроны коры сходны с другими нервными клетками. **Потенциал покоя** пирамидных клеток составляет от -50 до -80 мВ, а амплитуда их **потенциала действия** — 60 – 100 мВ при длительности $0,5$ – 2 мс. Потенциалы действия в нейронах коры возникают в области *аксонного холмика* и распространяются не только по аксону, но также по телу и дендритам клетки (по крайней мере, по проксимальным). Поскольку вслед за потенциалом действия в этих нейронах не возникает заметного следового потенциала, *частота их импульсации достигает 100 Гц*.

Хотя аксонный холмик и служит в пирамидных нейронах основной зоной генерирования потенциалов действия, было показано, что в некоторых участках их дендритного древа также могут возникать «*быстрые препотенциалы*» и медленные дендритные потенциалы действия. Первые подавляются тетродотоксином (ингибитором натриевых каналов), а вторые — ионами Mg^{2+} (ингибитор кальциевых каналов). Дендритные зоны генерирования импульсов обнаружены также на клетках Пуркинье мозжечка, но на мотонейронах спинного мозга их нет. В клетках Пуркинье, как и в пирамидных нейронах неокортекса, роль этих зон заключается в усилении возбуждающих синаптических потенциалов, возникающих в дендритах, и их активном проведении к главной зоне генерирования импульсов — аксонному холмику [10, 21].

Синаптическая активность корковых нейронов. Постсинаптические потенциалы нейронов коры длительнее, чем у мотонейронов (см. рис. 3.10 и 3.11). Восходящая фаза их *возбуждающих постсинаптических потенциалов* часто длится несколько миллисекунд, а нисходящая — 10 – 30 мс. **Тормозные постсинаптические потенциалы** корковых нейронов обычно еще длительнее (70 – 150 мс). При записи активности одного и того же нейрона часто можно выявить возбуждающие постсинаптические потенциалы с различной крутизной переднего фронта; возможно, они возникают в синапсах, расположенных на различных расстояниях от регистрирующего электрода. В условиях спонтанной активности коры головного мозга тормозные постсинаптические потенциалы встречаются реже возбуждающих и отличаются меньшей амплитудой. И напротив, после возбуждения кортикопетальных сенсорных путей часто регистрируются длительные, высокоамплитудные тормозные постсинаптические потенциалы, возникающие либо самостоятельно, либо вслед за возбуждающими. В нейронах коры даже у бодрствующих животных частота *импульсации, вызванной постсинаптическими потенциалами*, низкая, обычно меньше 10 Гц, а нередко не достигает и 1 Гц. Потенциалы покоя клеток коры обычно флуктуируют в диапазоне на 3 – 10 мВ ниже порогового уровня [31].

Электрокортикограмма. У человека и других видов позвоночных между двумя электродами, лежащими на поверхности коры головного мозга, или между одним из таких электродов и электродом сравнения, отстоящим на некоторое расстояние (например, на мочке уха), наблюдаются непрерывные *колебания потенциала* (рис. 6.7). Их запись называется *электрокортикограммой (ЭКоГ)*. Частота регистрируемых колебаний варьирует от 1 до 50 Гц, а их амплитуда — примерно 100 мкВ или более (рис. 6.7).

В норме частота и амплитуда волн ЭКоГ зависят главным образом от вида животного, расположения электродов (рис. 6.7) и степени бодрствования. У бодрствующего человека в расслабленном состоянии преобладают волны частотой 8 – 13 Гц, более выраженные в затылочной коре. Их называют *α -волнами*. Когда человек открывает глаза (рис. 6.7, нижняя кривая), они исчезают (*блокада α -ритма*) и сменяются *β -волнами*, характеризующимися большей частотой (14 – 30 Гц) и меньшей амплитудой (подробнее — см. с. 139).

Происхождение ЭКоГ. ЭКоГ отражает главным образом *постсинаптическую активность нейронов коры*, но не их потенциалы действия и не активность корковых глиальных клеток. В пользу этого свидетельствуют данные многочисленных экспериментов по регистрации ЭКоГ с корковых нейронов

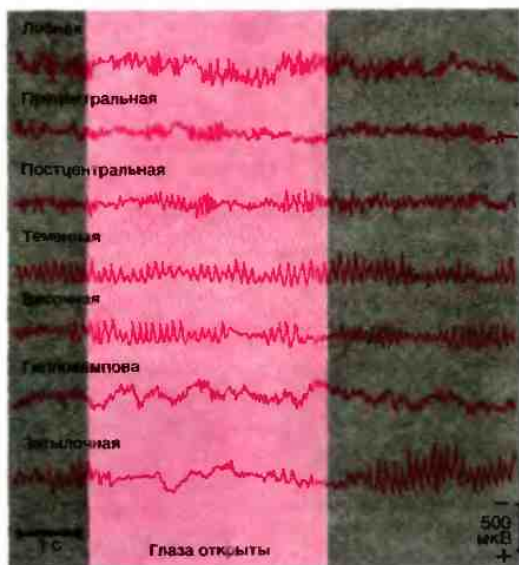


Рис. 6.7. Электрокортикограммы бодрствующего человека в покое, записанные от указанных областей коры при помощи биполярных электродов из хлорида серебра. В затылочной, височной и теменной (за исключением постцентральной извилины) областях преобладает α -ритм. В участках коры, расположенных фронтальнее, наблюдаются более быстрые волны с почти чистым β -ритмом в прецентральной извилине. Когда испытуемый открывает глаза, α -ритм в затылочной области подавляется (см. также рис. 6.11) (Penfield, Jasper [28])

одновременно внутриклеточными и внеклеточными электродами.

Несколько упрощая, можно сказать, что *положительное отклонение потенциала* на поверхности коры вызывается либо возбуждающими постсинаптическими потенциалами в ее глубинных слоях, либо тормозными постсинаптическими потенциалами в поверхностных, а *отрицательное отклонение* — противоположными причинами [10, 25, 45].

Ритмичная активность коры, в частности α -ритм, индуцируется главным образом активностью подкорковых структур, особенно **таламуса** (рис. 6.8). Его одностороннее удаление или деафферентация участка коры (т.е. его изоляция от остальных отделов) приводит к полному ипсилатеральному исчезновению α -ритма (рис. 6.8, А, Б). И напротив, при декорткации ритмичная активность таламуса практически не изменяется. При записи импульсации глубинных структур зрительных бугров обнаружено множество так называемых **таламических ритмоводителей** (пейсмекеров) (рис. 6.8, В), способных за счет соответствующих возбуждающих и тормозных связей генерировать и поддерживать ритмичную активность. Последняя, в свою очередь, модифицируется таламокортикальными сигналами. Особенно

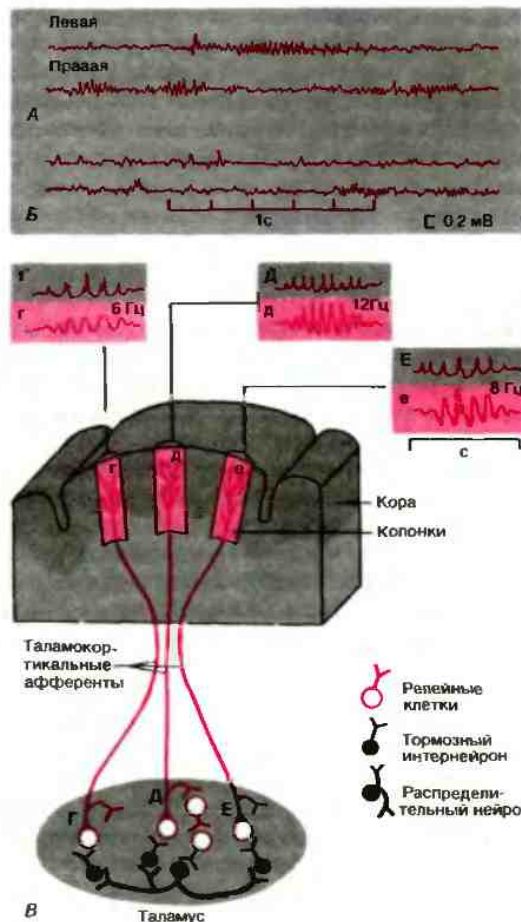


Рис. 6.8. Генерирование α -ритма таламусом. А. Электрокортикограммы левой и правой двигательных областей коры мозга кошки. Б. Те же записи после удаления левого таламуса отсасыванием. Преобладающая активность (веретена α -ритма при барбитуратном наркозе) с левой стороны исчезла, а с правой не изменилась. В. Схема связей таламических пейсмекеров с корой больших полушарий (между Г, Д, Е и г, д, е) и друг с другом. В последнем случае они соединены «распределительными нейронами». Длительность и интенсивность тормозной обратной связи внутри отдельных групп водителей ритма определяет характер импульсации таламуса (записи Г, Д, Е) и возникающей под ее влиянием электрокортикограммы (записи г, д, е) (по [1] с изменениями)

выраженным *синхронизирующим* (генерирующим ритм) и *десинхронизирующим* (подавляющим ритм) действием на таламус обладает ретикулярная формация; этот вопрос рассмотрен подробнее в разд. 6.3, посвященном циклу сон/бодрствование [1, 10].

Потенциалы событий (ПС). Кроме спонтанной электрической активности, в коре головного мозга наблюдаются и характерные колебания потенциала,

возникающие, как правило, в ответ на какие-либо психологические, двигательные или сенсорные процессы; это так называемые **потенциалы событий (ПС)** [25]. Как правило, их амплитуда настолько мала, что обнаружить их можно только после суммирования нескольких последовательных записей. С примерами ПС — *потенциалами готовности и ожидания*, а также *преддвигательным положительным отклонением* — мы уже сталкивались в гл. 5. События, с которыми они связаны, происходят в ходе подготовки и выполнения целенаправленных движений. Колебания потенциала, возникающие в ЦНС в ответ на раздражение рецепторов, периферических нервов, сенсорных трактов и ядер или других сенсорных структур, называются **вызванными потенциалами (ВП)** [48].

После стимуляции периферических соматических нервов или рецепторов в сенсомоторных областях коры (SI, SII) можно зарегистрировать медленные, двухфазные (положительно-отрицательные), так называемые **соматические вызванные потенциалы (СоВП)** (рис. 6.9). Первое — положительное — отклонение, или **первичный вызванный потенциал**, возникает лишь в узко ограниченном участке коры, соответствующем проекционной зоне раздражаемой точки (например, при стимуляции кожного нерва — в соответствующей соматотопической зоне постцентральной извилины). Второе, более длительное отклонение (рис. 6.9, В, Г) — **вторичный вызванный потенциал** — охватывает обширную корковую область.

Что касается механизма возникновения ВП, то, согласно общепринятому мнению, они, как и волны ЭКОГ, отражают не импульсацию, а прежде всего *синаптическую активность* нервных клеток. Так, если продвигать регистрирующий микроэлектрод от поверхности вглубь коры (рис. 6.9, Г), форма ВП будет меняться: первоначальное положительное отклонение исчезнет и вместо него появится первичная отрицательная волна с коротким латентным периодом. Это свидетельствует о том, что, как и следовало ожидать (см. с. 136), афферентные импульсы приводят прежде всего к деполяризации нейронов внутреннего зернистого слоя (IV).

Значение регистрации ВП для клинической диагностики заключается в возможности судить по этим данным о сохранности периферических сенсорных и подкорковых путей. Рассмотрим, например, *слуховой вызванный потенциал (СлВП)* (рис. 6.10). В нем можно выделить шесть отчетливых положительных зубцов, каждый из которых отражает активность одного из последовательных звеньев слухового пути (см. рис. 12.13). Зубец I приписывают активности слухового нерва, II — кохлеарного ядра, III — ядра верхней оливы. Зубцы IV и V, как полагают, связаны с активностью латеральных чечевицеобразных ядер и нижних холмиков четверохолмия. Зубец VI предположительно генерируется на уровне таламуса. Лишь после развития этого «стволового СлВП»

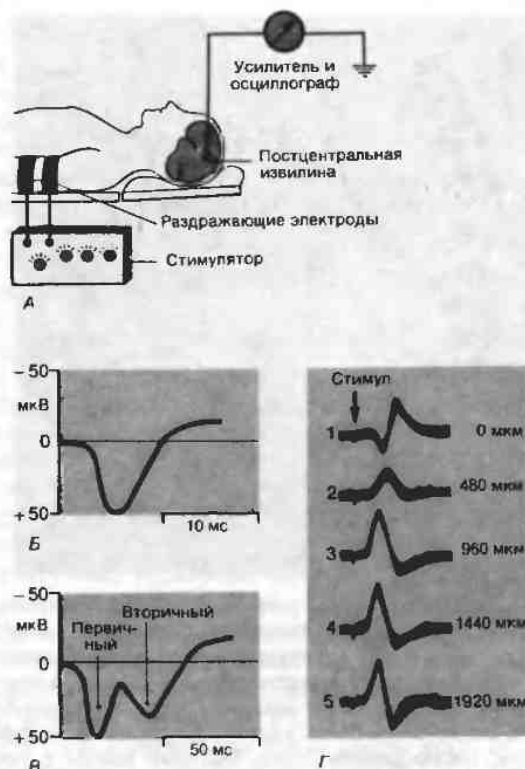


Рис. 6.9. Вызванные потенциалы коры головного мозга человека (А–В) и кошки (Г). А. Схема экспериментальной установки; раздражать кожу можно не только электрическим током, как в данном случае, но и другими стимулами — механическими, температурными и т. д. Б. Первичный вызванный потенциал от области над постцентральной извилиной. В. Первичный и вторичный вызванные потенциалы (обратите внимание на различный масштаб времени кривых Б и В). Г. Микроэлектродная запись вызванного потенциала коры. По мере погружения в нее микроэлектрода (запись 1 — с поверхности коры) полярность и латентный период вызванного потенциала изменяются (Б–Г по Ruch et al.: *Neurophysiology*, 2nd ed., W. B. Saunders: Philadelphia and London, 1965 с изменениями)

возникает более поздний ВП, отражающий активность коры (здесь мы его подробно не описываем).

Аналогично СоВП (рис. 6.9) и СлВП (рис. 6.10) можно зарегистрировать и использовать для диагностики *зрительные вызванные потенциалы (ЗрВП)*. Они сложнее и более изменчивы, так как глаз получает и направляет к первичным и вторичным проекционным зонам больший объем информации (об освещенности, цвете, контуре, контрасте и т. д.). В неврологии, офтальмологии и психофизиологии ЗрВП вызывают преимущественно вспышками света, однако применяются также стимулы типа шахматной доски и полосатых узоров [4, 25, 40].

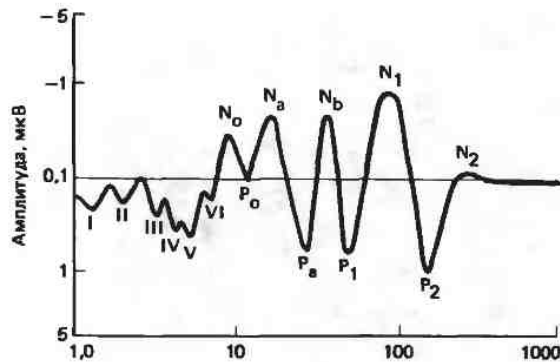


Рис. 6.10. Схематическое изображение слухового вызванного потенциала (ось времени — логарифмическая). Пики I–VI генерируются отделами, расположенными между кохлеарным нервом и патеральным коленчатым телом, т.е. относительно далеко от регистрирующих электродов и поверхности черепа, поэтому называются также «потенциалами отдаленных полей». В приводимой записи от темени пик VI не выражен. Пики N (negative = отрицательные) и P (positive = положительные), вероятно, отражают активность ядер таламуса, слуховой коры и ассоциативных областей ([25], на основании работы Picton et al., J. Electroenc. Clin. Neurophysiol., 36, 179, 1974)

Постоянные потенциалы коры головного мозга. Обычно между поверхностью коры и нижележащим белым веществом или между корой и удаленным от нее индифферентным электродом существует постоянная поверхностно-отрицательная разность потенциалов порядка нескольких милливольт. Эти **постоянные, или стационарные, потенциалы** также *изменчивы*, хотя частота их колебаний значительно ниже, чем у ЭКоГ. Например, во сне потенциал поверхности коры становится положительным, а при пробуждении или увеличении поведенческой активности бодрствующего животного — более отрицательным. Местная или генерализованная судорожная импульсация или нарушения транспорта дыхательных газов (недостаток O_2 , избыток CO_2) также приводят к характерным изменениям постоянного потенциала, длительность и полярность которых позволяют судить об обратимости корковой патологии. К сожалению, использовать запись постоянных потенциалов коры в повседневной **клинической диагностике** практически невозможно из-за многочисленных источников ошибок, прежде всего электродных потенциалов неизвестного происхождения [10, 35, 45].

В настоящее время общепринятого мнения о **происхождении постоянных потенциалов коры** не существует. Вполне вероятно, что их сдвиги в отрицательную сторону обусловлены прежде всего деполяризацией апикальных дендритов в слоях I и II, вызванной активностью неспецифичных

таламических афферентов. Косвенно на длительность и амплитуду постоянных потенциалов влияют глиальные клетки, хотя сами они постсинаптические потенциалы не генерируют. Что же касается разности потенциалов в области гематоэнцефалического барьера и мозговых оболочек, то ее связь с постоянными потенциалами коры полностью исключена.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

Определение и происхождение ЭЭГ. Постоянные колебания потенциала записываются не только с поверхности обнаженной коры (ЭКоГ, см. выше), но и с *интактной кожи* головы. В последнем случае получают так называемую **электроэнцефалограмму (ЭЭГ)**. Первым ученым, продемонстрировавшим возможность такой регистрации электрической активности головного мозга человека, был Ганс Бергер. Его работы, проведенные между 1929 и 1938 гг., заложили основу клинического и экспериментального применения этого метода. **Условия записи ЭЭГ** в принципе те же, что и в случае ЭКоГ, однако в связи с электрическим сопротивлением находящихся между поверхностью мозга и электродами тканей амплитуда зубцов ЭЭГ ниже. Частота волн ЭЭГ также несколько меньше, так как в связи с большей удаленностью электродов от потенциальных генераторов электрической активности регистрируется деятельность более обширных участков коры и быстрые колебания потенциалов взаимокompенсируются. **Механизмы возникновения ЭЭГ** те же, что обсуждались выше для ЭКоГ.

Запись и интерпретация ЭЭГ. Запись ЭЭГ относится к повседневным диагностическим процедурам и широко используется в неврологической практике. В связи с этим размещение электродов (рис. 6.11, Б, слева) и условия регистрации (скорость протяжки бумаги, постоянные времени и характеристики фильтров усилителя) **стандартизированы**. Записывать ЭЭГ можно либо **биполярно** (два активных электрода помещаются на кожу головы), либо **монополярно** — между *регистрирующим* электродом на коже головы и *индифферентным* — на некотором расстоянии (например, на мочке уха; рис. 6.11). При **интерпретации ЭЭГ** учитывают прежде всего частоту, амплитуду, форму, распределение ее волн и соотношение различных их типов. Анализ можно проводить как «вручную», так и с помощью аналоговых или цифровых устройств (рис. 6.12). Более подробные сведения можно найти в специальных источниках [10, 25].

Формы ЭЭГ и их диагностическое значение. При обсуждении ЭКоГ (см. рис. 6.7) уже упоминалось, что у **здорового взрослого человека** при закрытых

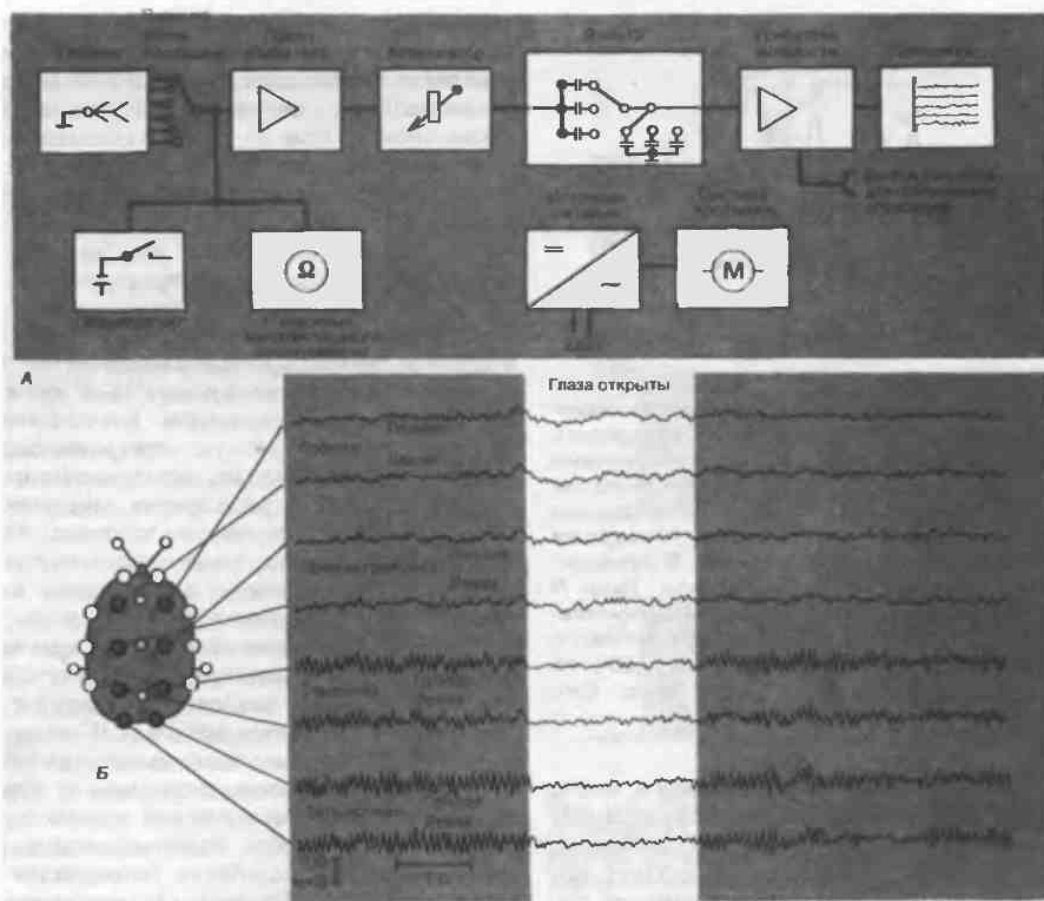


Рис. 6.11. А. Блок-схема установки для электроэнцефалографии. Приведен лишь один канал записи (бывает до 16 параллельных). Б. ЭЭГ бодрствующего человека в норме. Одновременная восьмиканальная запись монополярными электродами, помещенными на указанные участки кожи головы. Когда испытуемый открывает глаза, α -ритм подавляется (ср. рис. 7.5) (по Richard Jung с изменениями)

глазах регистрируется основной α -ритм (α -волны с частотой 8–13 Гц, в среднем 10 Гц), особенно четко выраженный в затылочной области. Это так называемая *синхронизированная ЭЭГ* (рис. 6.11). При открытых глазах или поступлении сигналов от других органов чувств α -волны исчезают (блокада α -ритма) и сменяются β -волнами с большей частотой (14–30 Гц; в среднем 20 Гц) и меньшей амплитудой. Это называется *десинхронизацией ЭЭГ* (рис. 6.11). Существуют и другие, более медленные и высокоамплитудные колебания (рис. 6.13, слева), например θ -волны (тета-ритм: 4–7 Гц, в среднем 6 Гц) и δ -волны (дельта-ритм: 0,5–3,5 Гц, в среднем 3 Гц), но в норме у бодрствующих взрослых они не выявляются. И напротив, для ЭЭГ *детей* и *подростков* характерны более медленные и нерегулярные ритмы с δ -волнами даже в бодрствующем состоянии. У здорового взрослого медленноволновые ритмы наблюдаются лишь во время сна (см. с. 146).

ЭЭГ даже в наши дни остается единственным доступным методом *непрерывного количественного слежения за нейронными процессами* в интактном мозгу человека. Все прочие способы (см. с. 141–143) не позволяют осуществлять постоянную регистрацию и/или настолько дорого и технически сложно, что применимы лишь в специальных целях и в особых лабораториях. В связи с этим ЭЭГ, включая запись потенциалов событий, — это *главный метод изучения механизмов обработки информации и управления поведением у человека как в психофизиологии, так и в клинике*. Позволяя без затруднений получать длительные записи с высоким временным разрешением, ЭЭГ дает возможность анализировать динамические взаимосвязи между мозговой активностью и поведением. С ее помощью на человеке без всяких неудобств и вреда для него изучают проблемы, которые раньше можно было исследовать лишь в опытах на животных.

Мы ограничимся лишь несколькими примерами *клинического применения ЭЭГ* [30]. На рис. 6.13 (справа) приведены *пароксизмальные потенциалы*, наблюдаемые, в частности, у больных эпилепсией. При диффузных органических поражениях головного мозга, его травмах или эндогенной интоксикации (коме) наблюдаются другие генерализованные изменения ЭЭГ — *замедленные и нерегулярные волны* и т. д. Местные изменения ЭЭГ часто возникают

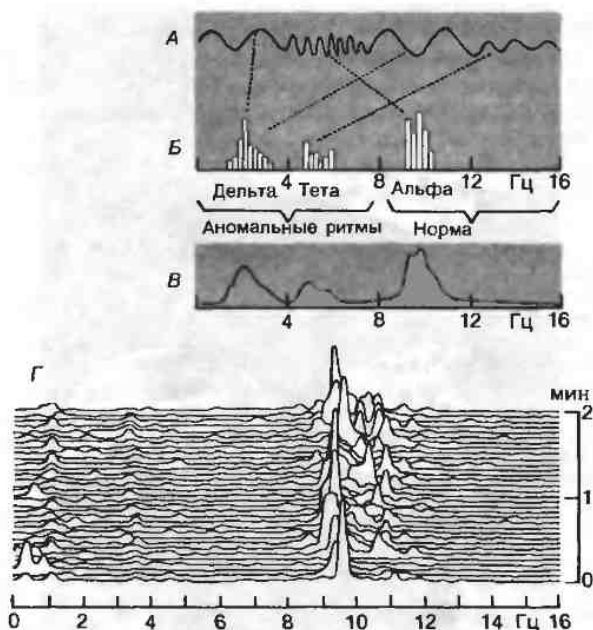


Рис. 6.12. Автоматизированный анализ ЭЭГ. Электронное устройство выделяет для отрезков ЭЭГ длительностью 4 с (А) частотные составляющие (Фурье-анализ, Б) и после сглаживания (В) последовательно строит частотные спектры этих отрезков (Г). Результат обработки — «электроэнцефалографический ландшафт», позволяющий оценить как частотный спектр ЭЭГ (слева направо: α -ритм здорового человека), так и его изменения во времени (снизу вверх) (Bickford R., J. *Altered States Consciousness*, 149, 1973)

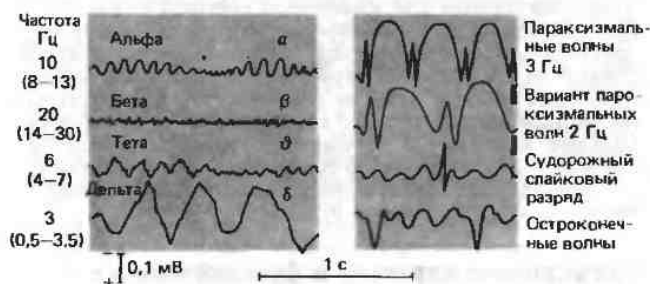


Рис. 6.13. Основные формы ЭЭГ. Слева — различные типы волн, возможные у здорового человека (обсуждение в тексте). Справа — примеры пароксизмальных потенциалов, встречающихся главным образом у эпилептиков. Типичное чередование быстрых и медленных колебаний называется комплексом «спайк-волна» (по Richard Jung с изменениями)

при опухолях. На ЭЭГ влияют многие лекарственные препараты, особенно психотропные. Как критерий для констатации смерти в сомнительных случаях все чаще используют исчезновение волн ЭЭГ («изоэлектрическая», или «плоская», ЭЭГ). Это необходимо в тех случаях, когда при помощи современных реанимационных методов у

больного поддерживают дыхание и кровообращение, однако он не приходит в сознание, самостоятельное дыхание у него не возобновляется и возникает подозрение на необратимое повреждение коры и ствола головного мозга в результате ишемии (недостаточности кровоснабжения). Такая «смерть мозга» характеризуется не только «плоской» ЭЭГ, бессознательным состоянием и отсутствием самостоятельного дыхания, но и исчезновением реакции зрачков на свет, их расширением (мидриазом), утратой рефлексов и атонией мышц.

Кора больших полушарий и ствол головного мозга крайне чувствительны к ишемии. Максимальная ее длительность, после которой еще возможно восстановление жизнедеятельности (предел реанимации, или предел выживания, структур), для коры составляет лишь 3–8 мин, а для ствола мозга — 7–10 мин. Для других органов он значительно больше. Так, для миокарда при нормальной температуре тела он равен 20 мин, а для почек — 150 мин. Следовательно, с помощью специальных методов жизнедеятельность этих органов можно поддерживать даже после «смерти мозга», а значит, при особых обстоятельствах, в частности, когда «смерть мозга» наступает у здоровых молодых людей в результате несчастных случаев, их органы можно использовать для пересадки.

Магнитоэнцефалография (МЭГ). Поскольку при движении электрических зарядов возникает магнитное поле, мозг генерирует не только электрические (регистрируемые с помощью ЭЭГ), но и слабые магнитные волны. Напряженность этого поля более чем в десять миллионов раз слабее, чем у магнитного поля Земли, поэтому его можно уловить, только применяя высокочувствительные датчики, заполненные жидким гелием (SQUID = superconducting quantum interference devices, т.е. сверхпроводящие квантовые интерференционные устройства). Преимущество подобной, требующей сложной аппаратуры методики перед ЭЭГ заключается в гораздо более высоком пространственном разрешении, т.е. повышенной точности локализации очага корковой активности, поскольку сигналы от соседних участков не накладываются друг на друга. В настоящее время МЭГ используют только в исследовательских лабораториях.

Зависимость метаболизма и кровоснабжения головного мозга от его активности

Головной мозг потребляет в минуту примерно 50 мл O_2 , что составляет около 20% общего потребления кислорода человеком в покое. В связи с этим кровоснабжение головного мозга, на долю которого приходится лишь 2,5% общего веса тела, в покое должно составлять 15% сердечного выброса. Кровоснабжение разных отделов мозга различно. Во-первых, в белом веществе больших полушарий оно значительно слабее, чем в коре; во-вторых, всегда существуют хотя бы небольшие различия в кровоснабжении отдельных участков самой коры. В покое (рис. 6.14, А, Б) при типичном α -ритме ЭЭГ кровотока в лобных долях значительно больше, чем в остальных отделах коры. На фоне незначительных

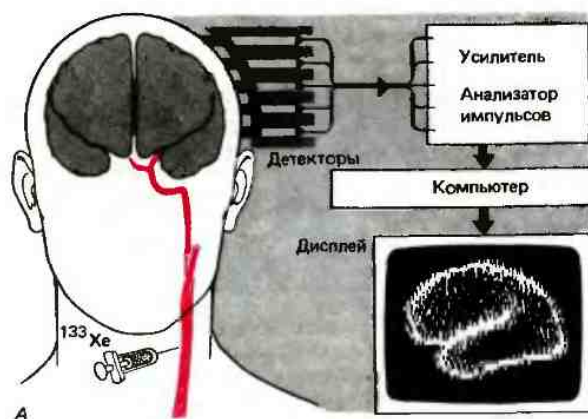
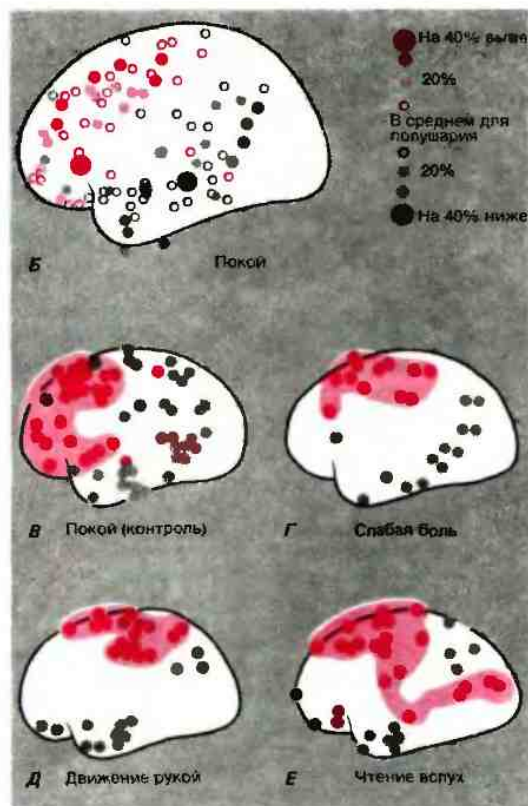


Рис. 6.14. Измерение местного кровотока путем введения во внутреннюю сонную артерию ^{133}Xe (N. A. Lassen, D. H. Ingvar). За поступлением и вымыванием радиоактивного ксенона в различных участках головного мозга следят при помощи счетчика Гейгера, помещенного на боковую поверхность головы. Автоматизированная обработка сигналов позволяет рассчитать кровоток и представить его в виде цифр или условных обозначений. А. Общая схема метода. Б. Кровоток в доминантном полушарии в покое (усредненные данные для восьми человек). Отклонения от средней для полушария величины обозначаются значками (вверху справа). В. Те же данные, что и на Б, однако отмечены лишь участки с кровотоком, отклоняющимся от среднего по меньшей мере на 20%. Г–Е. Изменения местного кровотока при



различных видах деятельности головного мозга; обозначения те же, что и на В (измерения D. H. Ingvar et al.; по [50])

болевых раздражений кожи максимум кровоснабжения смещается уже в теменную область, т.е. в первичную сенсорную зону (В). Одновременно несколько возрастает общее кровоснабжение головного мозга. При активном сжимании и разжимании кулака контралатеральной конечности (Г) происходит аналогичное, однако еще более выраженное перераспределение кровотока. Чтение вслух (Д) сопровождается увеличением кровоснабжения областей, расположенных в виде буквы Z, в том числе зрительных отделов затылочных долей [50].

По-видимому, такие местные изменения кровотока обусловлены главным образом **метаболическими факторами**. «Метаболические» карты, полученные путем исследования поглощения радиоактивной глюкозы клетками мозга, в значительной степени совпадают с «картами кровоснабжения». Следовательно, любое местное увеличение активности нейронов, обусловлено ли оно двигательными, сенсорными или мыслительными процессами, сопровождается повышением интенсивности их обмена; при этом выделяются метаболиты, приводящие к местному расширению сосудов и увеличению кровотока.

Клинические данные свидетельствуют, что у больных в бессознательном или коматозном состоянии, при тяжелом слабоумии или шизофрении нарушение сенсорных, двигательных или психических функций сопровождается снижением как общего мозгового кровотока, так и кровоснабжения соответствующих областей [50]. Следовательно, методы измерения этого кровотока могут приобрести большое клиническое значение, особенно если удастся повысить их разрешающую способность и анализировать с их помощью состояние не только поверхности головного мозга, но и его глубоких отделов.

Исследование структур и функций мозга с помощью анализа изображений

В последние годы описанные выше способы изучения мозга (ЭЭГ, измерение мозгового кровотока ксеноновым методом) были дополнены методами, позволяющими получать его изображения. Основную роль в их разработке и дальнейшем развитии сыграло появление компьютеров, позволяющих обрабатывать большие объемы информации. Методы анализа изображений уже сегодня очень важны для теоретической и практической медицины, и их роль будет возрастать. Сюда относятся, во-первых, рентгенологическая **компьютерная**

томография (КТ), во-вторых, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), и наконец, томография с ядерным магнитным резонансом (ЯМР). Здесь мы коротко, не вникая в детали, рассмотрим достоинства всех этих подходов. Что же касается ультразвуковых методов, то их значение здесь гораздо меньше, чем при исследовании других органов, из-за большой массы костей черепа.

КТ. Поскольку различные отделы мозга поглощают рентгеновские лучи примерно одинаково, до последнего времени его рентгенологическое исследование было возможным лишь после введения воздуха в пространства, занимаемые спинномозговой жидкостью (*пневмоцефалография*), или контрастного вещества в одну из крупных артерий головы (*ангиография*). Оба эти метода небезопасны и неприятны для пациента. При КТ через мозг пропускается тонкий пучок рентгеновских лучей, источник которого вращается вокруг головы в заданной плоскости; прошедшее через череп излучение измеряется сцинтилляционным счетчиком. Таким образом получают рентгенографические изображения каждого участка мозга с различными «точек зрения». Далее с помощью сложных компьютерных программ по этим данным рассчитывают радиационную плотность ткани в каждой точке исследуемой плоскости. В результате получают **высококонтрастное изображение среза мозга** в данной плоскости с пространственным разрешением 0,5–1 мм для слоя толщиной 2–13 мм. Доза облучения при этом не больше, чем при обычном рентгенологическом исследовании.

ПЭТ. При этой методике используют радиоизотопы биологически важных атомов (^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C), испускающие позитроны. Каждый позитрон, пройдя короткий (2–8 мм) путь, сталкивается с электроном; при этом обе частицы взаимноаннигилируют с испусканием двух γ -лучей под углом ровно 180° . Эти лучи улавливаются фотодетекторами, расположенными вокруг головы, причем их регистрация происходит лишь в том случае, когда два детектора, расположенные точно друг против друга, возбуждаются одновременно. На основании полученных данных строится изображение в соответствующей плоскости, которое отражает различия в плотности распада изотопа, т.е. в радиоактивности разных участков исследуемого объема ткани. Если изотоп включается в такие вещества, как вода, глюкоза, аминокислоты или другие биологически важные молекулы, можно изучать их **распределение в мозгу** (пример — упомянутая выше «метаболическая карта» потребления глюкозы мозговыми клетками). Пространственное разрешение при данном методе составляет 4–8 мм, а временное — 1 с. Поскольку период полураспада используемых изотопов мал, поблизости от установки ПЭТ должен находиться циклотрон, на котором их получают, поэтому вся эта процедура очень дорога.

ЯМР. Ядерный магнитный резонанс уже давно широко используется для спектроскопического анализа в физике и химии с целью изучения структуры молекул. Для медицинской диагностики необходима дополнительная пространственная информация, позволяющая реконструировать изображение среза, так как исследователя в данном случае интересует не только наличие сигнала, но и местоположение его источника. Соответствующие методики были разработаны лишь недавно. Физические процессы, лежащие в основе ЯМР, сложны. Дело в том, что ядра атомов вращаются, т.е. обладают моментом вращения, или спином; поскольку же в их состав входят протоны, при этом генерируется магнитное поле, полюса которого расположены на оси вращения. Обычно оси вращения различных молекул распределены случайным образом, но

под влиянием внешнего магнитного поля их направления меняются (подобно тому, как стрелка компаса ориентируется в магнитном поле Земли). При соответствующих условиях это приводит к резонансу атомных ядер, в результате чего они испускают электромагнитное излучение. Регистрируются **появление и затухание такого резонансного излучения**, которые и служат измеримыми сигналами. Особенно хороший резонатор — ядро атома водорода в составе воды и многих других молекул организма. В связи с этим методом ЯМР в медицине измеряют именно его резонанс, причем изображения можно получать в любых плоскостях. В настоящее время толщина анализируемого слоя составляет 5–10 мм, а пространственное разрешение — около 1 мм. Однако временное разрешение пока остается слабым — 10–20 с. Степень контрастности при ЯМР такая же, как при КТ, и, безусловно, может быть увеличена. Пока неясно, опасно ли внешнее магнитное поле для здоровья, если его напряженность превышает определенный уровень. В современных диагностических устройствах магнитная индукция составляет 0,2 Тл, а в экспериментальных — 2,3 Тл (в 50 000 раз выше, чем у магнитного поля Земли) и более. Сейчас считается, что магнитная индукция ниже 2 Тл безвредна.

6.3. Сон и бодрствование

Циркадианный ритм как основа цикла сон/бодрствование

Циркадианный осциллятор. Практически у всех живых существ от простейших до человека состояние и функции систем ритмично изменяются. Эти изменения часто соответствуют суточному ритму, связанному с вращением Земли, хотя существуют и другие периодические колебания, соответствующие приливно-отливному, лунному или годичному циклам. В прошлом было широко распространено мнение, что суточные ритмы человека и животных — пассивная реакция организма на периодические изменения окружающих условий. Однако во многих экспериментах было убедительно продемонстрировано сохранение этой ритмичности даже *в отсутствие всех внешних факторов*. Период таких **свободнотекущих ритмов** часто составляет меньше или больше 24 ч, что также свидетельствует о независимости их не от внешних влияний, а от эндогенных процессов. Природа последних неизвестна; все вместе они получили название «биологических часов». Поскольку эндогенные ритмы лишь приблизительно соответствуют суточному, их называют **циркадианными** (околосуточными) от латинских слов *circa* = около и *dies* = день. Свободнотекущие циркадианные ритмы не затухают в течение длительного времени (несколько недель или месяцев), т.е. обладают свойствами самовозбуждающегося осциллятора. Обычно частота его колебаний **синхронизирована с 24-часовым суточным циклом** благодаря действию внешних **захватывающих сигналов (временязадателей)**, например чередованию дня и ночи, или социальным факторам [3, 7, 38, 42].

Циркадианные ритмы у человека. У человека более 100 различных физиологических параметров циклически изменяются с периодом 24 ч [42]. Так, температура тела рано утром минимальна, а вечером достигает максимума, становясь примерно на 1–1,5°C выше. Наиболее выражен суточный цикл сон/бодрствование, поэтому неудивительно, что многие функциональные изменения организма, обычно возникающие при наступлении сна (например, снижение температуры тела, частоты сокращений сердца и дыхания; см. рис. 6.17), считали с ним причинно связанными. Однако во многих экспериментах суточные колебания и перечисленных, и многих других параметров сохраняются даже в условиях лишения сна. Подобные результаты дали основание полагать, что у человека и других высокоорганизованных многоклеточных животных существуют многочисленные циркадианные осцилляторы, несколько различающиеся по частоте. Все они в какой-то степени синхронизированы друг с другом и также «захватываются» внешними сигналами.

Убедительные данные в пользу независимой периодичности вегетативных ритмов получены при наблюдениях над людьми, работающими в разные смены. У них не отмечалось фазовых сдвигов циркадианных колебаний температуры тела и других показателей даже при длительной ночной работе, хотя кривые этих ритмов могли искажаться. Очевидно, социальные взаимоотношения и знание времени суток служат более эффективными времязадавателями фазы таких циркадианных осцилляторов, чем ритм работы и связанный с ним цикл сон/бодрствование. В результате возникает «физиологический конфликт», приводящий, в частности, к снижению работоспособности после полуночи, несмотря на неизменные требования к производительности. Поэтому в ночную смену учащаются ошибки работников и несчастные случаи (см. с. 703).

Эксперименты, проведенные в специальных подземных бункерах или пещерах, показали, что у человека циркадианные ритмы сохраняются даже при изоляции от нормальной окружающей среды, хотя при этом их период в большинстве случаев превышает 20 ч (рис. 6.15.А). В подобных опытах обнаружены различия в частоте и относительная независимость отдельных осцилляторов. Так, на рис. 6.15.А видно, что пики температуры тела (треугольники вершиной вверх) при «захваченном» внешними сигналами (естественном) цикле наблюдаются непосредственно перед сном; в первые двое суток свободнотекущего циркадианного ритма такое фазовое соотношение двух осцилляторов сохраняется, а затем становится явно иным. По всей вероятности, циклы температуры и сон/бодрствование нежестко сопряжены друг с другом, и их фазовый сдвиг зависит от преобладающих факторов, в частности от периодичности системы в целом. В крайних случаях, когда период свободнотекущего ритма сон/бодрствование noticeably удлиняется (иногда наблюдались его 48-часовые, т.е. бицирка-

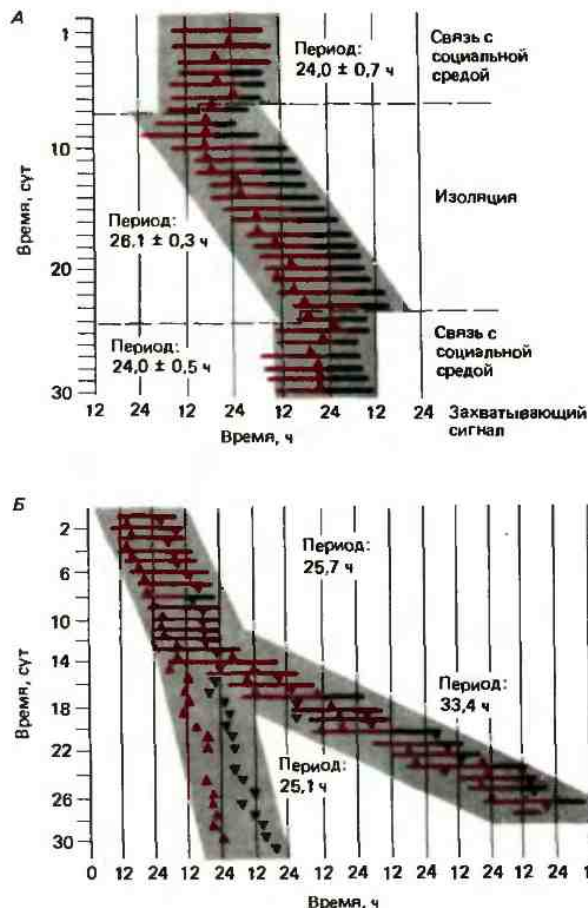


Рис. 6.15. Циркадианные ритмы у человека. А. Ритм бодрствования (красные отрезки) и сна (черные отрезки) у человека в изоляционной камере при открытой двери (действуют социальные времязадаатели) и в полной изоляции (без времязадаателей). Треугольники соответствуют времени максимальной температуры тела. При открытой двери период ритмов составлял ровно 24 ч (со средними суточными отклонениями 0,7 или 0,5 ч); при закрытой двери он увеличился до $26,1 \pm 0,3$ ч. Б. Ритм активности у испытуемого, изолированного в бункере; на 15-е сутки температурный ритм (максимумы – красные треугольники вершиной вверх; минимумы – черные треугольники вершиной вниз) и цикл сон/бодрствование разошлись; период температурного ритма остался равным 25,1 ч, а цикла сон/бодрствование по непонятным причинам внезапно увеличился до 33,4 ч (данные проф. J. Aschoff et al.)

дианные ритмы) [38, 42], колебания вегетативных параметров становятся от него полностью независимыми, сохраняя свой собственный период около 25 ч (так называемая внутренняя десинхронизация). Иными словами, «температурные часы» явно менее гибкие; они не могут подстраиваться к новым «часам активности» и теряют связь с циклом сон/бодрствование.

При однократном смещении ритма внешнего времязадавателя (например, при укорочении его периода в результате перелета на восток или его удлинения при перелете на запад) для восстановления нормального фазового сопряжения между циркадианными системами и времязадавателем требуется около суток на часовой пояс (т.е. на сдвиг в 1 ч). «Перезахватывание» происходит быстрее при перелете на запад; иными словами, внутренний ритм легче ресинхронизируется при фазовой задержке, чем при фазовом опережении. Кроме того, время «перезахватывания» разных систем неодинаково. Социальная активность человека и его профессиональная деятельность адаптируются к новым времязадавателям быстрее, а температура тела и другие вегетативные функции — медленнее. С подобным разобщением, по всей вероятности, связано временное нарушение общей работоспособности после перелетов на большие расстояния.

Отношение периодов активности и покоя в пределах циркадианного цикла непостоянно. Интересно, что при удлинении активной фазы последующая фаза покоя укорачивается, т.е. средняя продолжительность цикла остается практически неизменной (см. рис. 6.15). Следовательно, циркадианный ритм — первичный процесс, которому подчинен цикл сон/бодрствование. Это противоречит так называемой «гипотезе утомления», согласно которой сон представляет собой восстановительный период [14].

Биологическое значение циркадианных ритмов у человека и животных до последнего времени недооценивалось. Врачам, например, следовало бы в большей степени учитывать суточные колебания почти всех физиологических параметров при постановке диагноза и назначении лечения. Очевидно, эти ритмы врожденные и представляют собой филогенетическую адаптацию к временной структуре окружающего мира. Благодаря такой *внутренней копии цикличности внешних событий* организм способен заранее приспосабливаться к ожидаемому изменению условий существования. Такие опережающие реакции дают целый ряд преимуществ — от простого выполнения определенных действий в подходящее время суток до возможности отсчитывать время при помощи «внутренних часов» (это используется, например, некоторыми животными, ориентирующимися по солнцу). Таким образом, цикл сон/бодрствование следует рассматривать не как причину, а как одно из проявлений эндогенной циркадианной периодичности. Понимание природы эндогенных осцилляторов, к которому мы только начинаем приближаться [3, 7, 33, 38, 42], позволит объяснить и механизмы, лежащие в основе этого цикла.

Ритмоводители, отвечающие за циркадианные колебания, находятся в ЦНС. В настоящее время двумя основными зонами локализации этих осцилляторов считают супрахиазмальное ядро (СХЯ) вентрального гипоталамуса и одну из областей вентромедиального ядра гипоталамуса (ВМГ). По-видимому, СХЯ контролирует в основном

ритм активности (цикл сон/бодрствование), а ВМГ — температурный и пищевой циклы (включая колебания уровней глюкозы и кортикостероидов в крови). СХЯ получает многочисленные сигналы от зрительной системы и синхронизировано с ВМГ тесными взаимными связями ([3, 5, 33]; см. также с. 369).

Основные проявления бодрствования и сна

Поведение человека во время сна и бодрствования.

Бодрствующий человек активно взаимодействует с окружающей средой, отвечая на внешние раздражения адекватными реакциями. В состоянии сна эта связь с окружающим миром в значительной степени ослабляется, хотя и не исчезает полностью. Спящий человек может проснуться под действием внешних раздражителей, особенно имеющих для него важное значение. Так, мать мгновенно пробуждается, услышав плач ребенка, хотя может спокойно спать под гораздо более сильный уличный шум. Следует, однако, помнить, что этот шум, как и любой другой, отрицательно влияет на сон, нарушая его глубину, последовательность фаз и тем самым ухудшая общее самочувствие. Следовательно, спать нужно, насколько это возможно, изолировать от внешних раздражителей.

Ни при бодрствовании, ни во сне сознание не работает на некоем постоянном уровне. Степень направленного во внимание и бодрствующего, и спящего человека значительно меняется, в связи с чем сон подразделяют на несколько четко очерченных стадий. Самым старым и простым показателем его глубины служит *пороговая сила раздражения*, необходимая для пробуждения. Она тем больше, чем глубже сон.

В настоящее время для оценки глубины сна обычно используют ЭЭГ. По особенностям электроэнцефалограммы, исходя из общепринятых стандартных критериев, выделяют четыре или пять его стадий [25, 32, 46, 55]. На рис. 6.16 видно, что в состоянии *расслабленного бодрствования* преобладает α -ритм с изменчивой амплитудой. В стадии А сна он постепенно исчезает, и между его эпизодами появляются все более длительные интервалы с очень мелкими θ -волнами. Это соответствует *переходу от бодрствования ко сну*, причем многие авторы относят стадию А еще к бодрствованию. Для стадии В (засыпание и самый поверхностный сон) характерны θ -волны. В конце ее над прецентральной областью мозга можно записать высокоамплитудные «вертекс-зубцы» длительностью 3–5 с. Они предвещают наступление стадии С (поверхностный сон). После их появления спящий человек уже не различает слабые внешние раздражители. Характерной особенностью биоэлектрической активности мозга в этой фазе служат веретенообразные всплески β -ритма («сонные веретена») и К-комплексы. В стадии D (умеренно глубокий сон) регистрируются

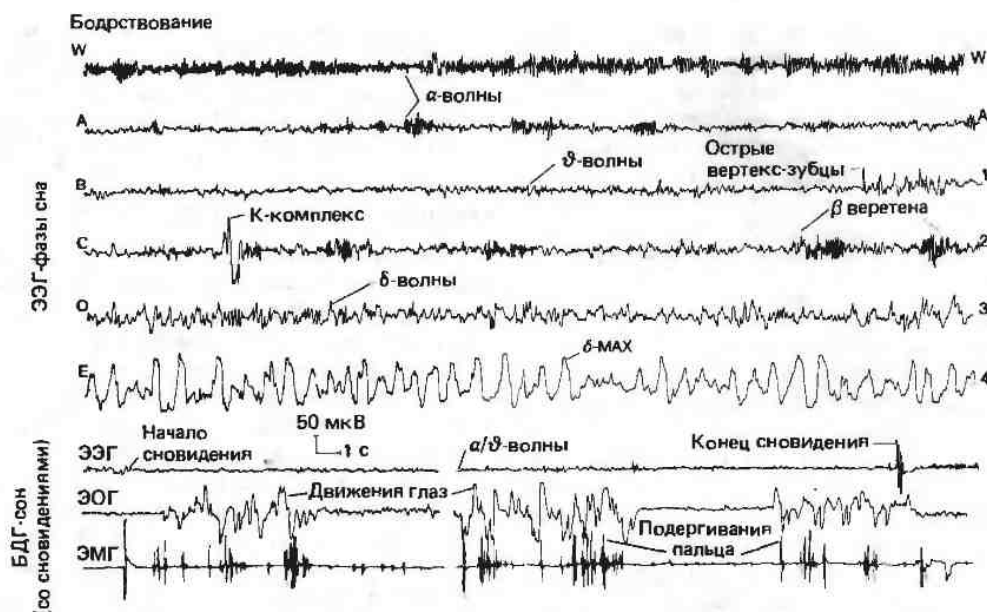


Рис. 6.16. Классификация стадий сна у человека по особенностям ЭЭГ. Первые шесть записей помечены *слева* по Лумису и др. [55], а *справа* — по Клайтману и др. [23]; см. также [32]. Стадия W — бодрствование в расслабленном состоянии; стадия A — переход от бодрствования к сну (многие авторы считают ее частью стадии W); стадия B (1) — засыпание и самый поверхностный сон (считается, что острые вертекс-зубцы в конце кривой соответствуют «физиологическому моменту» засыпания); стадия C (2) — поверхностный сон; стадия D (3) — умеренно глубокий сон; стадия E (4) — глубокий сон. Три нижние кривые представляют собой одновременную запись ЭЭГ, электроокулограммы (ЭОГ) и электромиограммы указательного пальца (ЭМГ) во время БДГ-сна (со сновидениями). Обычно его эпизоды возникают в конце каждого сонного цикла (см. рис. 6.17). Их нельзя отнести ни к одной из «классических» стадий сна. Подробности см. в тексте (U. J. Jovanović. Methodik und Theorie der Hypnoss. Stuttgart, Fisher, 1986)

быстрые δ -волны частотой 3,0–3,5 Гц, а в стадии E (глубокий сон) — медленные (синхронизированные) колебания, представляющие собой почти исключительно крайне медленные δ -волны (частотой 0,7–1,2 Гц), на которые эпизодически накладываются мелкие α -волны.

Перед пробуждением спящий человек обычно проходит через еще одну, особую фазу сна, характеризующуюся десинхронизацией ЭЭГ (как в стадии B) и эпизодами быстрых движений глаз (БДГ). Их можно наблюдать со стороны через сомкнутые веки спящего или записывать методами электроокулографии (см. кривую ЭОГ на рис. 6.16). БДГ настолько характерны для данной фазы, что ее называют **сном с БДГ** [23, 46]. Остальная мускулатура в этот период, как и во время глубокого сна, практически атонична, если не считать иногда возникающих судорожных сокращений мышц лица или пальцев (см. ЭМГ на рис. 6.16).

Порог пробуждения в БДГ-фазе сна примерно такой же, как и во время глубокого сна, однако ЭЭГ сходна с записываемой при бодрствовании или переходе ко сну, поэтому БДГ-сон получил также название **парадоксального**, или **десинхронизированного**. Все прочие фазы вместе взятые часто называют

синхронизированным или **медленноволновым** сном (сном без БДГ). Такое разделение справедливо еще и потому, что сновидения, очевидно, возникают главным образом во время сна с БДГ (см. ниже).

На протяжении ночи последовательность стадий сна повторяется в среднем три–пять раз (рис. 6.17). Как правило, максимальная его глубина при каждом таком цикле убывает к утру, когда стадия E уже не достигается или становится очень короткой. В норме БДГ-сон повторяется примерно через каждые 1,5 ч и длится в среднем 20 мин, причем с каждым разом все больше (рис. 6.17).

Все эти циклические колебания глубины сна либо не влияют на циркадианные ритмы (с. 144) вегетативных параметров (например, температуры тела), либо вызывают временные изменения последних (см., например, кривые частоты сокращений сердца и дыхания на рис. 6.17, Д). Такие отклонения особенно выражены в БДГ-фазы сна. Некоторые реакции спящего человека наблюдаются только в это время (см., например, кривую эрекции полового члена на рис. 6.17, Д).

С возрастом соотношение между временем бодрствования и сна, а также между фазами БДГ-и «неБДГ»-сна претерпевают характерные измене-

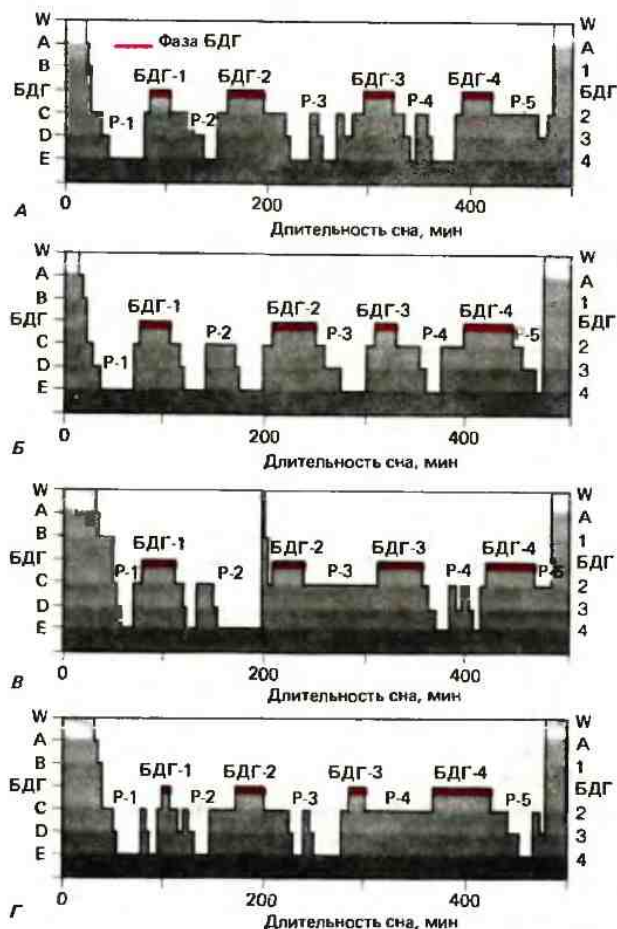
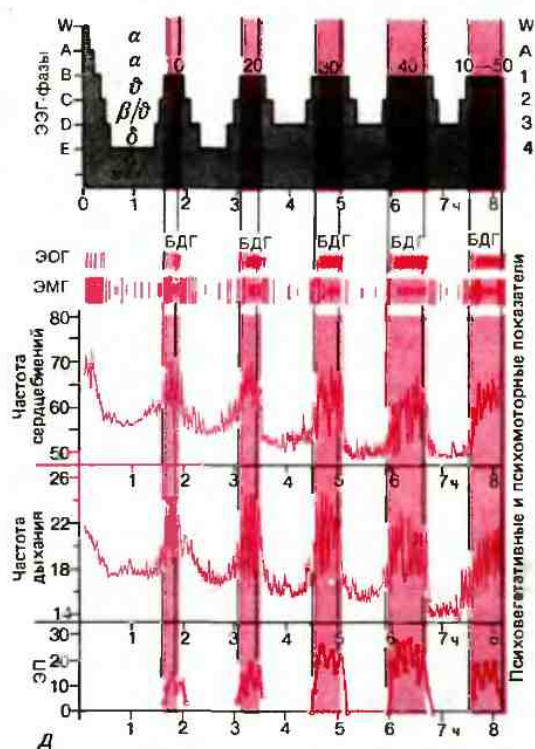


Рис. 6.17. Циклическое чередование фаз сна и некоторые вегетативные показатели человека в течение ночи. А–Г. Ритм сна у здорового 28-летнего мужчины в течение четырех ночей подряд (по данным непрерывной записи ЭЭГ). Классификация фаз та же, что на рис. 6.16. В течение каждой ночи повторяются 4–5 сонных циклов (P-1–P-5); нормой считается 3–5. Каждый из них отсчитывается от конца предшествующей БДГ-фазы до начала следующей; исключение

ния. Основная тенденция – постепенное уменьшение общей продолжительности сна и значительное снижение в нем доли БДГ-фазы (рис. 6.18). Последовательность и длительность остальных фаз, не указанных на рис. 6.18, у грудных и маленьких детей также иные, чем у взрослых. Значительная доля БДГ-фазы в самом раннем возрасте наводит на мысль, что этот сон, сопровождающийся повышенной активностью нервных клеток (такая же десинхронизация ЭЭГ, как и при сосредоточении внимания; см., например, блокаду α -ритма на рис. 6.7 и 6.11), играет важную роль в онтогенетическом развитии ЦНС: поскольку грудные дети получают гораздо меньше информации об окружающем мире, чем



составляют лишь P-1, начинающийся с засыпания, и P-5, заканчивающийся пробуждением (U. J. Jovanović. Methodik und Theorie der Hypnose. Stuttgart, Fisher, 1986). Д. Изменения некоторых психофизиологических и психомоторных параметров во время сонных циклов (средние данные); фазы сна те же, что на А–Г и на рис. 6.16. По техническим причинам БДГ показаны на уровне фазы В; на самом же деле они происходят в самостоятельную фазу (см. текст). ЭОЛ – электроокулограмма; БДГ – быстрые движения глаз во сне (при засыпании наблюдаются несколько медленных их движений). ЭМГ – электромиограмма шейных мышц; импульсация изображена вертикальными линиями. Частота сердечбиений измеряется ударами в минуту, частота дыхания – дыхательными движениями в минуту, эрекция полового члена (ЭП) – ее относительной силой [20]

взрослые, их сновидения обеспечивают внутреннюю стимуляцию, компенсирующую недостаток внешней.

Сон и сновидения [2, 9, 20, 23, 61]. Детям и взрослым гораздо легче вспомнить содержание только что увиденного во сне, если их разбудить во время БДГ-фазы или тотчас после ее окончания; проснувшись в фазе медленноволнового сна, человек часто не помнит сновидений. Во всех работах, включавших подобные наблюдения, отмечается высокая частота таких воспоминаний в первом случае (60–90%) и существенно более низкая, причем значительно колеблющаяся (от 1 до 74%), во

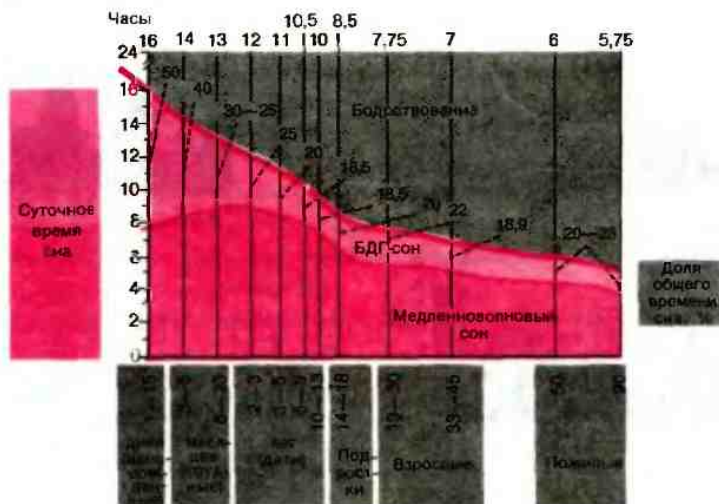


Рис. 6.18. Соотношение сна и бодрствования, а также БДГ- и медленноволнового сна в различные периоды жизни человека. Наиболее существенное изменение в раннем возрасте — уменьшение общей длительности сна и значительное снижение в нем доли БДГ-фазы [60]

втором. Следовательно, вполне вероятно, что сновидения всегда или обычно возникают во время БДГ-сна. В то же время медленноволновой сон также сопровождается определенными психическими процессами: в его фазы наблюдаются *разговор во сне, снохождение и ночные страхи* у детей [27].

Отчеты о сновидениях людей, разбуженных во время БДГ-сна, гораздо живее, «зримее» и эмоциональнее, чем при пробуждении в течение медленноволновой фазы. В последнем случае содержание сновидений представляется более абстрактным и «умственным» (когнитивным). После БДГ-сна впечатления менее связанные и труднее излагаются словами (вербализуются); содержание сновидений «сенсорное» (образы, запахи, звуки), оно кажется более реальным и сильнее влияет на проснувшегося человека [4].

Существует значительная разница в содержании сновидений первой и второй половины ночи. В первую половину сновидения теснее связаны с действительностью, в частности с событиями прошедшего дня. Во вторую половину ночи они менее напоминают повседневную жизнь, к утру становятся все более странными и эмоционально насыщенными. Вспоминаются лишь сновидения, возникшие в фазы БДГ-сна, после которых (в пределах 5 мин) человек проснулся, или же последнее ночное сновидение. Мир снов кажется таким фантастическим именно потому, что обычно мы четче всего помним приснившееся под утро. Сновидения же первой половины ночи вполне рациональны и связаны (см. ссылки в [4]).

На содержание сновидений влияют предшествующие события. Так, при лишении воды (жажде) БДГ-фазы и сопутствующие им сновидения становятся более выраженными и длительными. По-видимому, эффект аналогичен, если человек смотрит на ночь захватывающий фильм. Если испытуемого будить в начале каждой БДГ-фазы, т. е. при **лишении парадоксального сна**, в следующий период «полного» сна эти фазы становятся продолжительнее и глубже, а сновидения — ярче; организм как бы на-

верстывает упущенное. В подобных экспериментах обнаружено, что даже когда людей или животных в течение длительного времени лишали БДГ-сна (а следовательно, и сновидений), вопреки существовавшим ранее предположениям [2, 27, 60, 61], никаких продолжительных физических или психических расстройств у них не возникало.

Внешние раздражители, действующие во время БДГ-сна (особенно слуховые) иногда включаются в содержание сновидений. Такие стимулы используются в качестве «отметок времени» при анализе отчетов о сновидениях. Связь этих раздражителей с содержанием сновидений служит веским доказательством того, что последние возникают именно в фазе БДГ-сна.

По-видимому, во время сна с БДГ для сновидений складываются особенно благоприятные условия. Нет никаких оснований считать зрительные сновидения причиной БДГ, так как типичные быстрые движения глаз наблюдаются и тогда, когда сложные зрительные образы еще не накоплены, например у плодов и новорожденных, в том числе у новорожденных животных до открытия у них глаз.

Сон, сновидения и память. Предлагались различные устройства и методики, якобы дающие людям возможность, не прикладывая усилий, обучаться во сне. К сожалению, информация, предъявляемая во время сна, не запоминается, если только на ЭЭГ во время или после этого не появляется α -ритм (т. е. если человек не просыпается). Как уже говорилось, из всех проявлений активности мозга во время сна запоминается лишь последнее сновидение; это также свидетельствует о том, что спящий мозг менее способен к запоминанию, чем бодрствующий.

С другой стороны, сон облегчает закрепление изучаемого материала. Если какая-то информация заучивается непосредственно перед засыпанием, то спустя 8 ч она вспоминается лучше, чем материал, усваивавшийся нака-

нуне утром. Этому может быть несколько объяснений, и какое из них верное, пока неизвестно. Во-первых, днем действует множество отвлекающих раздражителей, мешающих процессу закрепления новых данных в памяти, протекающему в промежутке между их заучиванием и воспроизведением; ночью же таких раздражителей нет. Во-вторых, забывание может быть пассивным процессом, который во сне просто протекает медленнее, чем при бодрствовании. Можно предположить также, что сон (особенно «активный» БДГ-сон) способствует закреплению материала, как бы «вычищая» из памяти все «лишнее»; по крайней мере, в опытах на животных была обнаружена тесная связь между долей БДГ-фаз в общей продолжительности сна и количеством запоминаемой информации (см. ссылки в [4]).

Нарушения сна [2, 20, 27]. Некоторые виды нарушений сна затрагивают не только (или даже не столько) самого спящего, но и окружающих его людей. Известный пример — храп, возникающий у человека, когда во сне (обычно — лежа на спине он дышит открытым ртом, и его язык западает в глотку. Иногда это сопровождается сонными апноэ (спонтанной остановкой дыхания), чреватых смертельным исходом. Бруксизм (скрежетание зубами во сне) обычно также беспокоит не столько самого страдающего этим нарушением, сколько окружающих (хотя в конечном счете зубы и ткани челюстей могут повреждаться). Причины его неизвестны. Возможно, это рудиментарный рефлекс, соответствующий заточке зубов, наблюдаемой у животных. К нарушениям иногда относят **свохорение**, однако, как указывалось выше, его следет скорее рассматривать как безвредное проявление психической деятельности спящего.

Свохорждение (сомнамбулизм) также нельзя считать патологией. За исключением редких несчастных случаев, оно совершенно безобидно. Свохорждение наблюдается в любом возрасте, хотя наиболее распространено у детей и молодых людей. Глаза сомнамбулы широко открыты, а взгляд устремлен вперед — как бы в пустоту. Внешние раздражители не вызывают у него никаких реакций. Движения человека угловатые и неуклюжие. Как уже говорилось, своихорение возникает преимущественно во время глубокого сна, поэтому его нельзя считать двигательным проявлением сновидений. Сомнамбулизм считают особой формой бодрствования, при которой преобразование сенсорной информации в двигательные акты в общем сохраняется, однако сознание отключено.

Ночное удержание мочи (энурез) встречается примерно у 10% детей старше двух лет и практически всегда в фазе медленноволнового сна. Соответственно, если ребенка разбудить сразу же после мочеиспускания, сознание его спутано, он дезориентирован и не может вспомнить никаких сновидений. Причины энуреза неизвестны; здесь предполагают как физиологические, так и психологические факторы. У детей (главным образом 3–8 лет и лишь в редких случаях после пубертатного периода) встречаются **ночные страхи**. Спящий ребенок внезапно садится в постели и начинает кричать, как бы глядя на что-то широко открытыми глазами. Лицо его бледное и мокрое потом, дыхание затруднено. Вскоре он просыпается, осознает окружающее, успокаивается и вновь засыпает. Нечто подобное встречается у взрослых; это — **кошмары**. Особая их разновидность — **сонный ступор** при пробуждении или засыпании. В течение короткого периода человек совершенно не может двигаться. Часто такой ступор наступает на фоне ясного сознания и вызывает не столько испуг, сколько ошеломление. Однако при этом состоянии могут наблюдаться пугающие галлюцинации; например кажется, что на груди лежит камень или кто-то навали-

вается сверху. Если в такой момент с человеком заговорить или дотронуться до него, все симптомы исчезают.

Около 15% взрослых людей страдают **бессонницей**. При этом им кажется, что они не спят или спят слишком мало. Такое субъективное ощущение «недосыпания» не обязательно означает действительный недостаток сна и его пагубные последствия для здоровья. Специальные исследования показали, что жалующиеся на бессонницу спят больше, чем сами осознают. Более того, как выяснилось в опытах с **лишением сна**, хотя при полном его отсутствии и могут возникать непродолжительные физические и психические расстройства, сокращения времени сна, например, до 4–5 ч в сутки в течение многих недель, если и сказывается на работоспособности и самочувствии, то лишь в минимальной степени. Таким образом, «бессонница», не сопровождающаяся значительным укорочением общего периода сна в течение длительного времени, по имеющимся данным, вовсе не обязательно угрожает здоровью, поэтому применение снотворных следует разумно ограничивать.

Сон и бодрствование у животных. Сон с его парадоксальными и медленноволновыми фазами характерен для всех млекопитающих. *Филогенетически сон с БДГ появился сравнительно недавно.* У рыб и пресмыкающихся его нет. У птиц эти фазы очень коротки (по несколько секунд) и в совокупности составляют менее 1% общей длительности сна. И напротив, у всех млекопитающих доля БДГ-сна значительна. Интересно, что у видов-охотников (человека, кошки, собаки и т. п.) она существенно больше (в среднем около 20% общей продолжительности сна), чем у их жертв (у кролика и жвачных — в среднем 5–10%). Однако в онтогенезе филогенетическое развитие БДГ-сна не воспроизводится. Напротив, у новорожденных млекопитающих, как и у человека (см. рис. 6.18), его доля значительно больше, чем у взрослых особей. Таким образом, БДГ-сон представляет собой особенность только высокоорганизованного мозга и, возможно, как указывалось при обсуждении рис. 6.18, играет важную (еще не известную) роль в его онтогенетическом развитии.

Механизмы бодрствования и сна

В предыдущем разделе цикл сон/бодрствование рассматривался как одно из проявлений циркадианных ритмов. Как выяснилось, сон — это сложный, упорядоченный процесс, при котором в течение ночи несколько раз с определенной периодичностью чередуются две основные фазы — с БДГ и без БДГ (см. рис. 6.16, 6.17). Следовательно, теория, объясняющая цикл сон/бодрствование, должна, во-первых, основываться на представлениях о циркадианных ритмах, а во-вторых, отвечать по меньшей мере на следующие вопросы: почему мы должны спать? как начинается сон? как и почему он заканчивается? какие механизмы отвечают за различные фазы сна и за их периодические смены?

Переход от бодрствования ко сну предполагает два возможных пути. Прежде всего, не исключено, что механизмы, поддерживающие бодрствующее состояние, постепенно «утомляются». В соответствии с такой точкой зрения, сон — это пассивное явление, следствие снижения уровня бодрствования. Однако не исключено и активное торможение обеспечивающих бодрствование механизмов. В этом

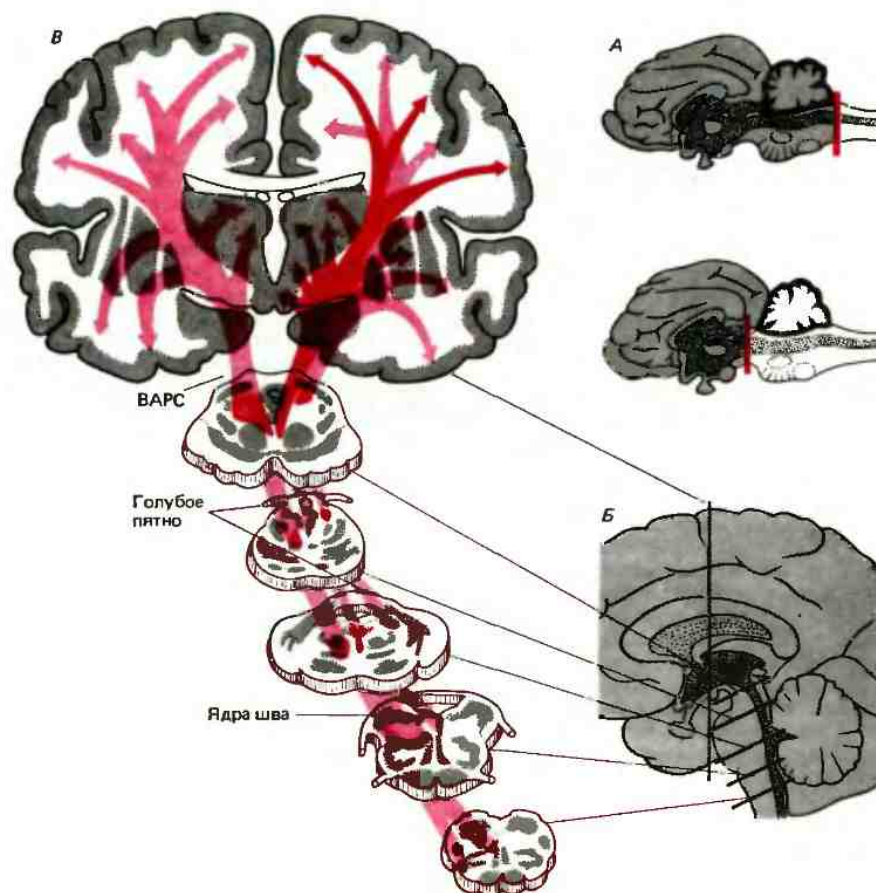


Рис. 6.19. Пути и мозговые проекции трех основных неспецифических входов от ствола мозга. *А.* Перерезки, отделяющие спинной мозг от вышележащих отделов (*вверху*) и передний мозг от нижележащих (*внизу*). *Б.* Уровни поперечных срезов ствола мозга и фронтального среза полушарий, приведенных на рис. *В.* *В. Слева* — происхождение и путь восходящей активирующей ретикулярной системы (BAPC); *справа* — ядро шва, голубое пятно и проекции исходящих из них волокон (по данным [37])

случае нервные процессы, вызывающие сон, развиваются еще в бодрствующем состоянии, и в конечном итоге прерывают бодрствование. В нашем столетии активно проверялись обе точки зрения; до последнего времени господствовала теория пассивного засыпания, однако окончательно вопрос не решен. Ниже мы кратко рассмотрим современное положение дел в области изучения сна.

Деафферентационная теория сна. В конце 1930-х г. Ф. Бремер обнаружил, что электроэнцефалограмма кошки с перерезкой, отделяющей спинной мозг от головного (рис. 6.19, *А, вверху*), после восстановления от операционного шока демонстрирует циклические изменения с чередованием синхронизированной картины, характерной для сна, и десинхронизированной, типичной для бодрствования. В последнем случае зрачки животного расширены, а глаза следят за движущимися объектами; при записи «сонной» ЭЭГ зрачки сужены. Если

перерезка произведена выше — на уровне четверохолмия (изоляция переднего мозга; рис. 6.19, *А, внизу*), т.е. исключены все сенсорные стимулы, кроме зрительных и обонятельных, наблюдается только типичная для сна синхронизированная ЭЭГ. Эти данные подтверждали давнюю точку зрения, согласно которой активность ЦНС индупируется и поддерживается прежде всего сенсорными раздражителями (теория простых рефлексов). Бремер пришел к выводу, что для бодрствования необходим хотя бы минимальный уровень активности коры, поддерживаемый сенсорными стимулами, а сон — состояние, обусловленное прежде всего снижением эффективности сенсорной стимуляции мозга, т.е. своего рода **деафферентацией**. Его опыты стали ключевым аргументом в пользу **теории пассивного засыпания** (см. выше).

Деафферентационная теория с самого начала встречала возражения. Во-первых, подчеркивалось, что в изолированном переднем мозге со временем появляются ритмич-

ные колебания, характерные для цикла сон/бодрствование. Кроме того, лишение человека сенсорных стимулов (в особых камерах, где отсутствуют слуховые, зрительные и проприоцептивные раздражители) приводит к постепенному уменьшению длительности сна. У больных с посттравматическим параличом четырех конечностей продолжительность сна также различна. Наконец, представления, согласно которым бодрствующее состояние поддерживается нисходящими корковыми влияниями, неверны, так как цикл сон/бодрствование обнаружен и у организмов без конечного и промежуточного мозга, например у новорожденных детей-анэнцефалов и хронически денервированных млекопитающих.

Ретикулярная теория сна и бодрствования. В ретикулярной формации ствола мозга находится множество диффузно расположенных нейронов, аксоны которых идут почти ко всем областям головного мозга, за исключением неокортекса (рис. 6.19, В, левое полушарие). Ее роль в цикле сон/бодрствования была исследована в конце 1940-х гг. Морuzzi и Мэгун (G. Moruzzi, H. W. Magoun). Они обнаружили, что высокочастотное электрическое раздражение этой структуры у спящих кошек приводит к их мгновенному пробуждению. И напротив, повреждения ретикулярной формации вызывают постоянный сон, напоминающий кому; перерезка же только сенсорных трактов, проходящих через ствол мозга, такого эффекта не дает. Эти данные заставили по-новому взглянуть на результаты опытов Бремера. Ретикулярную формацию стали рассматривать как отдел, единственная функция которого — поддерживать необходимый для бодрствования уровень активности мозга за счет восходящей активирующей импульсации (отсюда термин «*восходящая активирующая ретикулярная система*», ВАРС). При перерезке, отделяющей спинной мозг от головного, ВАРС сохраняется, а в изолированном переднем мозге нарушена. Следовательно, бодрствование — результат работы ВАРС, а сон возникает, когда ее активность либо пассивно, либо под влиянием внешних факторов снижается.

Восходящие пути ВАРС получили название *испецифичных проекций* (в отличие от классических специфичных сенсорных проекций). Как полагают, переход от сна к бодрствованию и обратно обусловлен *значительными колебаниями* уровня восходящей активации ретикулярного происхождения. В свою очередь эта изменчивость зависит, во-первых, от количества сенсорных импульсов, поступающих в ретикулярную формацию по коллатералям специфичных путей, проходящих в стволе мозга (в этом ретикулярная теория смыкается с теорией дифференциации), а во-вторых, от активности нисходящих волокон от коры и подкорковых структур, что подразумевает двусторонние связи между передним мозгом и стволовыми отделами. *Небольшие колебания* импульсации ВАРС во время бодрствования, согласно изложенной точке зрения, вызывают некоторые изменения общего поведения (например, внимательности).

Однако представления о ретикулярной формации как о главном возбуждающем центре противоречат некоторым экспериментальным фактам. Во-первых, ее электриче-

ская стимуляция может в зависимости от местоположения электрода, частоты раздражения и исходного состояния животного приводить как к засыпанию, так и к пробуждению. Следовательно, необходимо предположить наличие в ретикулярной формации центра не только бодрствования, но и сна. По-видимому, ее каудальные отделы оказывают тормозное действие на ростральные. Во-вторых, нейронная активность ретикулярной формации во время сна, хотя и имеет иной, чем при бодрствовании, характер, по своей величине в этих (особенно в БДГ-фазе) состояниях не различается, что также противоречит ретикулярной теории. В-третьих, как уже указывалось, даже в изолированном переднем мозгу наблюдается цикл сон/бодрствование. По-видимому, он обусловлен главным образом структурами промежуточного мозга (медиального таламуса и переднего гипоталамуса). Следовательно, ретикулярная формация не единственный центр бодрствования и сна.

Серотонинергическая теория сна. В верхних отделах ствола мозга есть две области — *ядра шва* и *голубое пятно*, у нейронов которых такие же обширные проекции, как и у нейронов ретикулярной формации, т. е. достигающие многих областей ЦНС (рис. 6.19, В, справа). Медиатором в клетках ядер шва служит **серотонин** (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ), а голубого пятна — **норадреналин** (с. 54). В конце 1960-х гг. на основании ряда фактов М. Жуве [51] пришел к выводу, что две эти нейронные системы, особенно ядра шва, играют важнейшую роль в возникновении сна. Разрушение ядер шва у кошки приводит к полной бессоннице в течение нескольких дней; за несколько следующих недель сон нормализуется. Частичная бессонница может быть также вызвана подавлением синтеза 5-НТ *п-хлорфенилаланином*. Ее можно устранить введением 5-гидрокситриптофана, предшественника серотонина (последний не проникает через гематоэнцефалический барьер). Двустороннее разрушение голубого пятна приводит к полному исчезновению БДГ-фаз, не влияя на медленноволновую сон. Истощение запасов серотонина и норадреналина под влиянием резерпина вызывает, как и следовало ожидать, бессонницу. При этом после введения 5-гидрокситриптофана восстанавливается только медленноволновая сон.

Все перечисленное позволило предположить, что **выделение серотонина** приводит к активному торможению структур, отвечающих за бодрствование, т. е. **вызывает сон**. При этом первой всегда возникает его медленноволновая фаза. Позднее наступает БДГ-сон, для которого необходимо голубое пятно (его активность обуславливает общее падение мышечного тонуса и быстрые движения глаз). Кроме того, оно подавляет импульсацию ядер шва, что приводит к пробуждению.

К сожалению, в своем первоначальном виде эта теория неверна. Сейчас доказано, что **нейроны ядер шва наиболее активны и выделяют максимум серотонина не во время сна, а при бодрствовании**. Кроме того, возникновение БДГ, по-видимому, обусловлено активностью нейронов не столько голубого

пятна, сколько более диффузного подголубого ядра. Однако из этого не следует, что серотонин никак не связан со сном. Судя по результатам недавних экспериментов (здесь мы их описывать не будем), он служит и медиатором в процессе пробуждения, и «гормоном сна» в бодрствующем состоянии, стимулируя синтез или высвобождение «веществ сна» («факторов сна»), которые в свою очередь вызывают сон [5, 14].

Эндогенные факторы сна. Всем известно, что бодрствовавший в течение длительного времени человек ощущает непреодолимую потребность в сне. Соответственно, уже очень давно пытались выяснить, не обусловлены ли усталость и сон периодическим накоплением, истощением или выработкой особых циркулирующих в крови метаболитов (факторов сна); тогда во время сна за счет удаления или обменных процессов должны восстанавливаться их концентрации, характерные для бодрствования. В последние двадцать лет эта гипотеза вновь привлекла к себе внимание в связи с прогрессом нейробиологии, особенно в изучении нейропептидов. Были сделаны попытки обнаружить особые вещества либо после длительного лишения сна, либо у спящего человека. Первый из этих подходов основан на предположении о том, что фактор(ы) сна во время бодрствования накапливаются до вызывающего сон уровня, а второй — на гипотезе, согласно которой они образуются или выделяются во сне.

Оба подхода дали определенные результаты. Так, при проверке первой гипотезы из мочи и спинномозговой жидкости человека и животных был выделен небольшой глуконепептид — фактор S, вызывающий медленноволновой сон при введении другим животным. Существует, по-видимому, и фактор сна с БДГ. Второй подход привел к открытию индуцирующего глубокий сон нонапептида (в настоящее время он уже синтезирован), так называемого пептида дельта-сна (DSIP, delta-sleep inducing peptide). Однако пока неизвестно, играют ли эти и многие другие «вещества сна», обнаруженные при проверке обеих гипотез, какую-либо роль в его физиологической регуляции [5, 14, 59]. Более того, выделенные пептиды часто вызывают сон лишь у животных определенного вида; кроме того, он возникает и под действием других веществ.

Биологическое значение сна. На вопрос, для чего мы спим, до сих пор нет удовлетворительного ответа. Здесь существуют самые различные предположения, которые, если и не исключают друг друга, остаются недоказанными. Наиболее распространенная гипотеза о том, что сон необходим для восстановления, недостаточно проверена экспериментально (так, после тяжелой физической нагрузки сон

наступает быстрее, однако длительность его не изменяется). Неясно также, почему одним людям нужно поспать для отдыха совсем немного, а другим довольно долго. Наконец, не существует удовлетворительного объяснения роли двух столь различных фаз сна (с БДГ и без БДГ) и их периодического чередования в течение ночи (см. выше).

6.4. Нейрофизиологические корреляты сознания и речи

Наиболее существенное изменение общего состояния, испытываемое нами в повседневной жизни, — постепенный возврат сознания при пробуждении (а также при выходе из наркоза, комы или после обморока). Сознание со всеми присущими ему нюансами — главный признак нашего существования. Познавать его можно только интроспективно. И физиологи, и психологи неоднократно пытались объяснить сознание, но предложенные ими гипотезы еще весьма расплывчаты и противоречивы [11, 15, 31, 36, 41, 62]. Вклад физиолога в эту проблему может состоять в определении с точки зрения естественных наук границ, в которых оно существует.

Развитие сознания в филогенезе. Вряд ли кто-то сомневается, что у высших позвоночных (птиц, млекопитающих) с их высокодифференцированной нервной системой существуют те или иные признаки сознательного поведения. У животных с очень простой нервной системой их либо не наблюдается, либо они описываются в единичных случаях и в зачаточной форме. Таким образом, сознание связано со сложными нейронными структурами и не может существовать в отрыве от них. Однако, как вытекает из всего сказанного выше, провести четкую грань между животными с сознанием и без него не удастся. По-видимому, в филогенезе оно развивалось параллельно нервной системе. Иными словами, в животном мире существует множество самых различных уровней и форм сознания, а человек, несомненно, обладает наиболее сложной его разновидностью.

Точка зрения, согласно которой для сознания необходима высокодифференцированная нервная система, предполагает, что в филогенезе сознание в той или иной форме возникло всегда, когда более примитивные формы нервной деятельности (например, рефлексы) уже не обеспечивали регуляцию и адаптацию организма. Если это так, возникновение сознания — важный этап эволюции, абсолютно необходимый высшим организмам для оптимального приспособления к окружающей среде [8, 31].

Функциональные и структурные предпосылки сознания. Роль левого и правого полушарий

Относительно функциональных предпосылок человеческого сознания (т.е. нейронной активности, лежащей в его основе) на сегодняшний день получены лишь очень простые и в целом совершенно неудовлетворительные данные. Очевидно, для сознания необходим некий промежуточный уровень активности ЦНС, соответствующий, например,

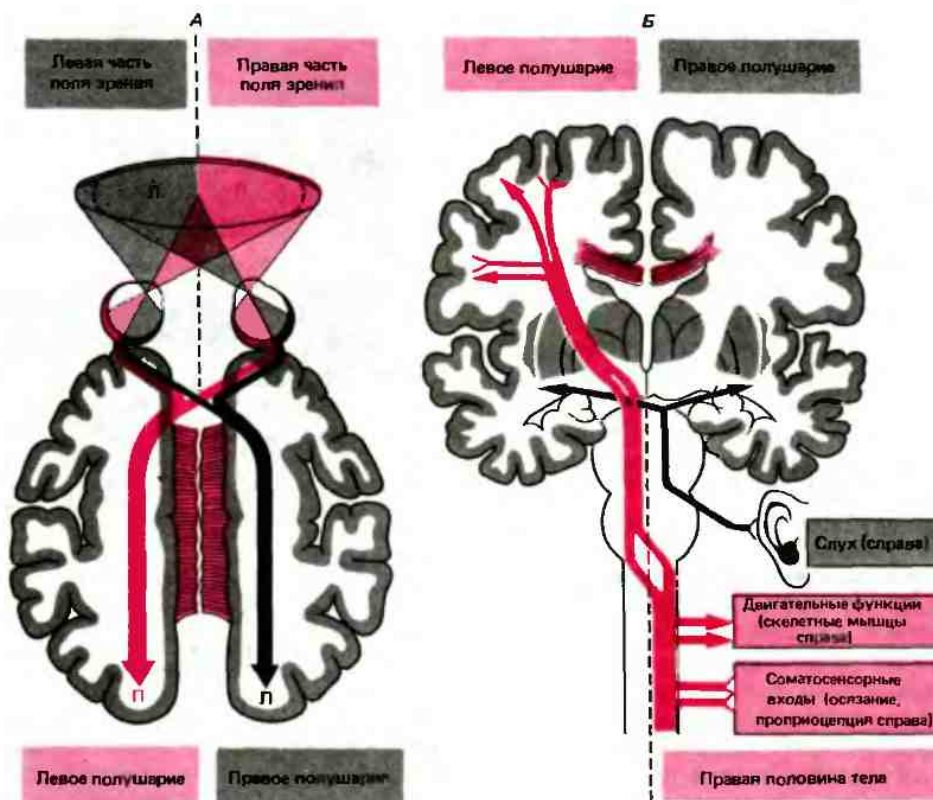


Рис. 6.20. Связи соматосенсорных, двигательных, зрительных и слуховых структур у больных с расщепленным мозгом. А. Горизонтальный срез мозга (вид сверху). Б. Фронтальный срез мозга. Левое полушарие связано соматосенсорными (афферентными) и двигательными (эфферентными) путями только с правой половиной тела, а правое – только с левой. Правая половина поля зрения (каждого глаза!) проецируется в зрительную кору левого полушария и наоборот. Однако от каждого уха даже таких больных проекции идут в слуховые зоны обоих полушарий

десинхронизированной ЭЭГ при бодрствовании; слишком низкая нейронная активность (например, при наркозе или коме) с ним несовместима. С другой стороны, сознание невозможно и при чрезмерной активности нейронов – например, при эпилептических припадках (характеризующихся пиками и волнами на ЭЭГ: см. рис. 6.13) или электрическом шоке. По всей вероятности, сознание требует **взаимодействия между структурами коры и подкорки**; ни одна из них сама по себе его не обеспечивает. Возможно, ключевую роль здесь играет восходящая активирующая ретикулярная система (ВАРС) [8, 15]. Такое предположение вытекает из ее участия в цикле сон/бодрствование (см. с. 151).

Новые важные данные о **структурных основах сознания** получены недавно при наблюдениях над больными, у которых с целью облегчить или хотя бы ограничить одной половиной тела не поддающиеся консервативному лечению эпилептические судороги было произведено рассечение мозолистого тела и передней спайки. У таких людей с «**расщепленным мозгом**» в результате перерезки

комиссуральных волокон связь между обоими полушариями головного мозга отсутствует, и каждое из них независимо выполняет свои собственные функции. Схема связей мозга после этой операции представлена на рис. 6.20. Поскольку многие восходящие и нисходящие пути перекрещиваются по средней линии, левое полушарие отвечает за соматосенсорные и двигательные функции правой половины тела и наоборот. Кроме того, вследствие перекреста зрительных нервов правая половина поля зрения проецируется в левое полушарие, а левая половина – в правое. Центральные слуховые пути перекрещиваются лишь частично, поэтому к каждому полушарию поступают сигналы как от ипсилатерального, так и от контралатерального уха. (В настоящее время мозолистое тело рассекается в лечебных целях не полностью, так как оказалось, что эти цели вполне достижимы и при его частичной перерезке.)

Повседневное поведение и умственные способности больных, перенесших такую операцию, внешне не изменяются. В крайнем случае может наблю-

даться уменьшение спонтанной двигательной активности левой половины тела (у правшей), а также снижение или отсутствие ее реакций на раздражители (например, толчки). Однако с помощью психологических тестов Р. Сперри и его сотрудникам удалось показать, что **функции обеих половин мозга существенно различаются**; это было продемонстрировано и во многих других экспериментальных и клинических исследованиях [11, 15, 16, 17, 39, 62].

Установка, изображенная на рис. 6.21, позволяет предъявлять в каждой половине поля зрения визуальные сигналы (световые вспышки, предметы, надписи). Кроме того, испытуемый может ощупывать предметы или писать правой и левой рукой без зрительного контроля. В таких условиях зрительные и тактильные сигналы с правой стороны поступают *только в левое полушарие* и наоборот. Важнейшие результаты, полученные в этих экспериментах, следующие.

Когда в **правой половине поля зрения** предъявляется какой-либо предмет (например, ключ или карандаш), больной с расщепленным мозгом способен *назвать* его или *отобрать* среди других предметов *правой рукой*. Когда в этой половине зрительного поля проявляются слова, он может *прочитать* их вслух, *написать* или опять же выбрать соответствующий предмет правой рукой. Больной способен также назвать и написать название предмета, помещенного в правую руку. Иными словами, в таких ситуациях он не отличается от нормального человека.

Если же предмет **предъявлен в левой половине поля зрения**, больной с расщепленным мозгом **назвать его не может**, хотя способен выбрать его *левой рукой* (однако и после этого все равно не может назвать, даже если предмет вложен ему в *левую руку*). Больным не удается прочесть вслух предъявленное в левой половине поля зрения слово, однако если оно обозначает распространённый бытовой предмет, они могут отобрать его *левой рукой* (но и после этого не способны назвать). Таким образом, в подобных экспериментальных условиях они выполняют определенные задания, однако не могут рассказать или написать о том, что делают.

Важнейший **вывод** из всего этого следующий. **Изолированное левое полушарие** и с субъективной точки зрения больного, и объективно — с учетом наблюдаемого поведения — так же эффективно обеспечивает владение *письменной и устной речью*, как и нерасщепленный мозг. Следовательно, это полушарие (или какие-то его области, см. ниже) можно считать главным нейронным субстратом названных функций и у нормальных людей [11, 17, 39]. **Изолированное правое полушарие** не обеспечивает устную или письменную речь, однако и его возможности достаточно широки. Оно способно к зритель-

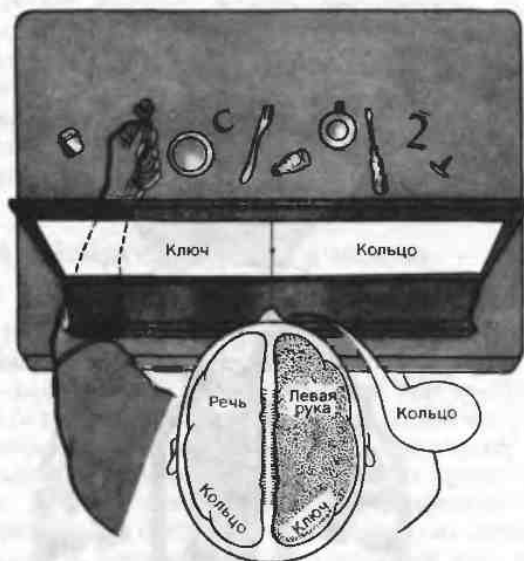


Рис. 6.21. Поведение больного с расщепленным мозгом во время одного из опытов Роджера Сперри и его сотрудников. Испытуемый сидит перед непрозрачным матовым экраном, на который в левую, правую или обе половины поля зрения проецируются изображения различных предметов или слова. Испытуемого просят смотреть на точку, расположенную в центре экрана. Зрительные образы предъявляются на короткое время (0,1 с), поэтому он не успевает перевести взгляд, переместив стимул в другую половину поля зрения. В данном случае больной благодаря деятельности левого («речевого») полушария сообщает, что справа появилось слово «кольцо», но отрицает наличие слева слова «ключ» и не может назвать предмет, попавший в его левую руку. Однако он выбирает ключ левой рукой, хотя и утверждает, что этот предмет ему неизвестен. Если его попросить назвать выбранный предмет, с помощью «речевого» полушария он говорит: «Кольцо» (по Sperry в [38] с изменениями)

ному или тактильному распознаванию форм, абстрактному мышлению и в определенной степени к пониманию речи: больные выполняют услышанные команды, читают простые слова (см. рис. 6.21), а в некоторых случаях даже пишут или копируют их (хотя при этом остается неясным, присутствовало ли такое правополушарное понимание речи до операции или развилось после нее). Некоторые задания, например распознавание лиц (рис. 6.22), а также связанные с пространственными построениями и музыкой, по-видимому, выполняются правым полушарием успешнее, чем левым. Значение всех этих фактов для проблемы соотношения «духа и тела», в частности философские взгляды сторонников их монистического единства и дуалистического взаимодействия, обсуждаются автором настоящей главы в отдельной работе [4].

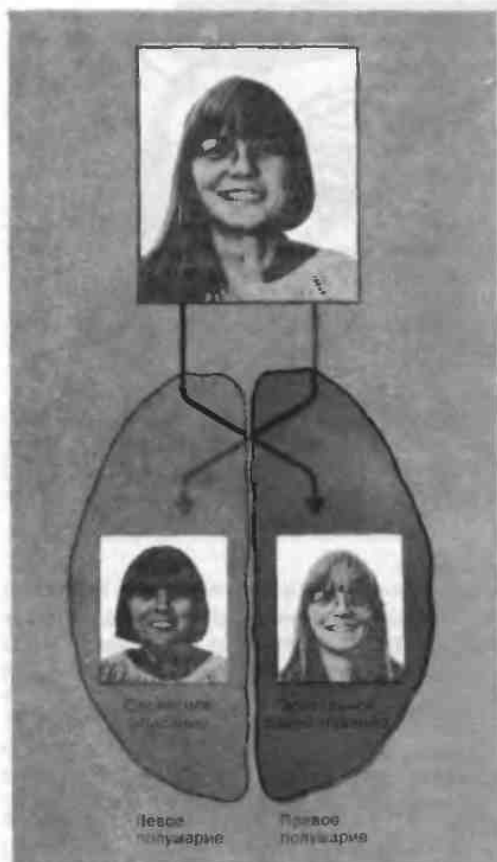


Рис. 6.22. Распознавание лиц левым и правым полушариями больного с расщепленным мозгом. Если при помощи установки, изображенной на рис. 6.21, ему предъявлять «составные портреты», каждое полушарие как бы дополняет проецируемую в него половину лица до целостного изображения, информация о котором в другое полушарие не поступает. Если требуется описать увиденное словами, то, как и следовало ожидать, левое полушарие справляется с такой задачей гораздо лучше. Однако при использовании невербальных признаков обнаруживаются преимущества правого полушария. К таким «неречевым» тестам относится, например, распознавание сложных геометрических фигур, которые нельзя описать словами (по Sperry et al. в [38] с изменениями)

Следует отметить, что в норме правое и левое полушария постоянно обмениваются информацией; последнее, по-видимому, играет при этом роль «интерпретатора причин». Оно анализирует сигналы, возникающие во всех областях новой коры и подкорковых структур, с целью определить их причину и *уменьшить когнитивный диссонанс*. Иными словами, если какая-то явная двигательная, скрытая эмоциональная или вегетативная реакция не совпадает с мысленными ожиданиями, левое полушарие строит гипотезы относительно причин такого расхождения, пока не будет достигнут когнитивный консонанс; отпущения или представления, лежавшие в основе несбывшихся ожиданий, меняются или корректируются, чтобы соответствовать действительности [16].

Дисфункции полушарий мозга. У больных с поражениями *правого* полушария часто наблюдается равнодушие или эйфорическая расторможенность, а при патологии *левого* полушария возникают «катастрофические идеи» с глубокой депрессией – даже в тех случаях, когда речевые функции не нарушены (см. ниже). В нейрофизиологических исследованиях было показано, что поражение одного из полушарий приводит к перевозбуждению второго путем растормаживания. При повреждениях передних корковых зон нарушается выражение эмоций, при патологии задних – эмоциональное распознавание и различение. Больные с поражениями правой теменной области часто отрицают наличие болезни, ее проявлений и/или аффективных компонентов (*сенсорный и эмоциональный негативизм*); их эмоции выражаются либо слишком слабо, либо ненормально расторможены. При депрессивных состояниях патологически повышена ЭЭГ-активность правой, а при маниакальных – левой лобной области [4].

Нейрофизиологические аспекты речи

Латерализация речи. Большинство наших знаний о нейрофизиологии речи основано на *клинических наблюдениях*. Важнейшая информация здесь получена при сравнении речевых нарушений с патологоанатомическими данными о характере сопровождающих их повреждений мозга. Интересные результаты дали и другие методы исследования, особенно нейрохирургические операции, при которых производилось электрическое раздражение головного мозга бодрствующих больных. При перерезке комиссуральных волокон в лечебных целях (операция «расщепления мозга», см. выше) обнаружено, что, как правило, речевые центры располагаются лишь в *левом полушарии*. Подобное предположение высказывалось значительно раньше на основании клинко-патологоанатомических данных, поэтому левое полушарие получило название *доминантного*. Считалось, что его доминирование над правым распространяется и на другие функции; хорошо известна, например, выраженная латерализация двигательных навыков: большинство людей – *правши*. Отсюда был сделан вывод, что у *левишей* речевые центры должны находиться в правом полушарии.

Оба эти обобщения неверны. Хотя речевые центры у правшей, действительно, практически всегда расположены в левом полушарии, у некоторых левшей они находятся там же, а в других случаях либо в правом, либо в обоих полушариях [17, 29, 34, 39, 44]. Кроме того, накапливается все больше данных (в основном при исследовании больных с расщепленным мозгом), говорящих, что правое полушарие справляется с определенными заданиями лучше, чем левое. Таким образом, правильнее говорить не о доминировании полушарий, а об их *взаимодополняющей специализации* с преобладанием речевых функций (как правило) у левого.

Центры речи. Более 100 лет тому назад Брокá впервые обнаружил, что левостороннее поражение

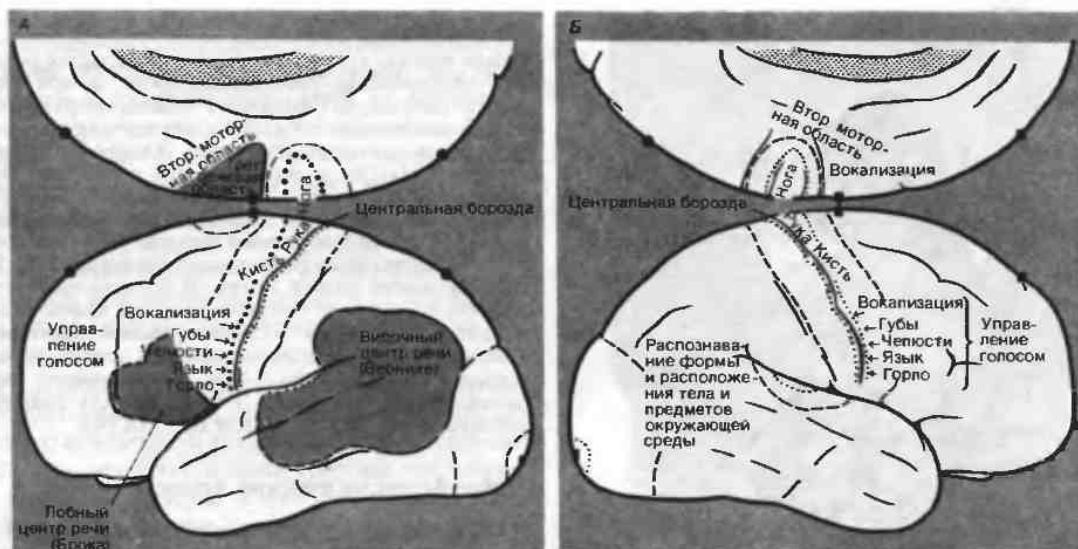


Рис. 6.23. Речевые центры (красный цвет) в левом, доминантном в отношении речи, полушарии (А) и соответствующие области в правом, «неговорящем» (Б). Эти зоны были определены при электрическом раздражении обнаженной коры взрослых больных Пенфилдом и его сотрудниками. Центры управления голосовыми мышцами расположены с обеих сторон — в прецентральных извилинах. У каждой половины лица в отличие от остальных частей тела также двустороннее представительство. Возможно, височная речевая область занимает гораздо большую площадь, особенно в височной доле. Области Брока и Вернике соединены дугообразным пучком (см. рис. 6.24) (по [29] с изменениями)

нижних отделов третьей лобной извилины приводит к *потере речи* (афазии). Такие больные понимают обращенные к ним слова, однако спонтанно говорить практически не могут. Если их попросить что-либо сказать, они неуверенно и с большим усилием произносят короткие фразы, состоящие из самых необходимых имен существительных, глаголов и прилагательных («телеграфная речь»). Это называется **моторной афазией**, а область мозга, поражение которой приводит к такому синдрому — **центром речи Брока**. Как видно на рис. 6.23,А, он расположен непосредственно спереди от участков двигательной коры, управляющих мышцами лица, челюсти, языка, неба и глотки, т.е. мускулатурой, участвующей в **артикуляции**. Однако моторная афазия при поражении **центра Брока** не связана с параличом этих мышц. Даже при повреждении «лицевого» участка прецентральной извилины (рис. 6.23,А,Б; см. также рис. 5.26) возникают лишь небольшие контралатеральные нарушения, поскольку представительства лицевой мускулатуры есть в обоих полушариях и одностороннее нарушение может компенсироваться не пострадавшей половиной мозга.

Вскоре после открытия Брока Вернике описал другой тип афазии, характеризующийся тяжелыми нарушениями **понимания речи** при сохранении у больного способности бегло, хотя и несколько искаженно, спонтанно говорить. Такая **сенсорная**

афазия удивительно четко совпадает с поражением левой височной доли, особенно задней части первой височной извилины в непосредственной близости от слуховой коры (**центр речи Вернике**; см. рис. 6.23,А).

Данные Брока и Вернике примерно совпадают с результатами экспериментов Пенфилда и его соавторов по раздражению обнаженной коры головного мозга (рис. 6.23). Электрическая стимуляция описанных зон, а также еще одной области, примерно совпадающей с вторичной двигательной корой (МII), приводит к афазии в течение всего времени воздействия. И напротив, раздражение латеральной прецентральной извилины вызывает **вокализацию**, т.е. **голосовые реакции** (как правило, восклицания) [28, 29]. Эти результаты также свидетельствуют о том, что центры речи расположены лишь в одном из полушарий, тогда как зоны коры, обеспечивающие артикуляцию, т.е. произнесение слов, — в обоих (рис. 6.23). Более того, «просодические» характеристики речи (ударения, интонация), по-видимому, зависят в основном от процессов в правом полушарии.

При обследовании больных, перенесших нейрохирургическое вмешательство, также показано, что одностороннее удаление **связанных с речью отделов прецентральной извилины** никогда не ведет к афазии, хотя и вызывает незначительные нарушения речи. И напротив, при **удалении центров речи** наблюдается более или менее длительная афазия. При удалении третьего центра речи (совпадающего с МII) она сохраняется несколько недель, при удале-

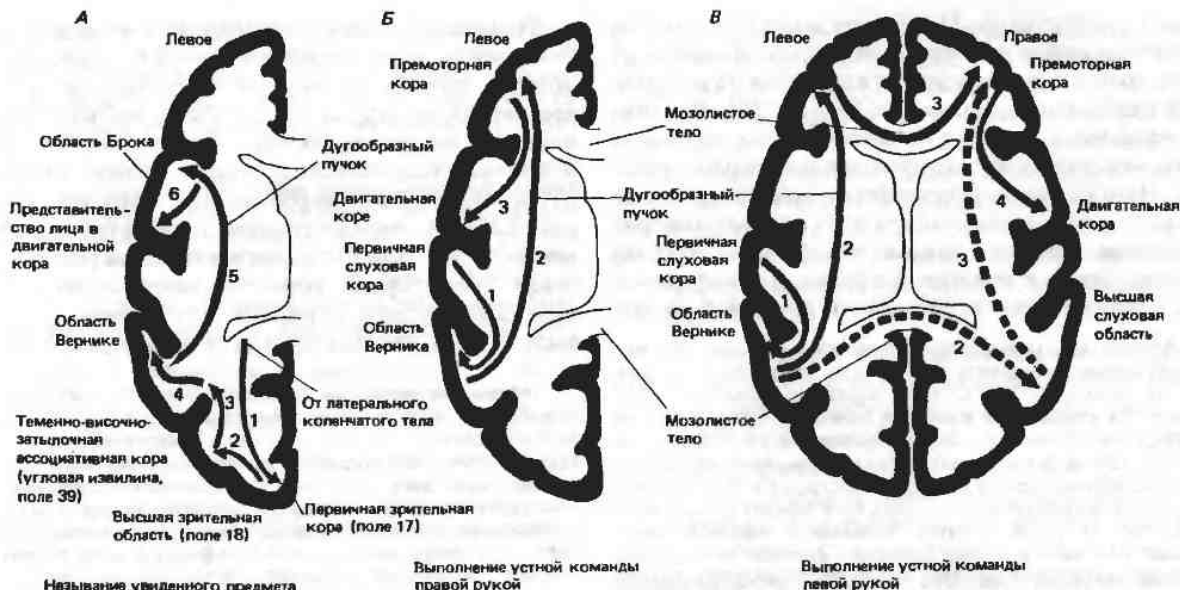


Рис. 6.24. Этапы нейронной обработки информации при ответе на зрительные или слуховые команды (модель Вернике-Гешвинда). Приведены схематичные срезы головного мозга человека на уровне мозолистого тела. *А.* Зрительное распознавание и называние предмета. *Б.* Ответ на устную команду поднять *правую* руку. *В.* Ответ на устную команду поднять *левую* руку. Передача сигналов из премоторной зоны левого полушария в премоторную зону правого осуществляется через мозолистое тело (стрелка 3). Возможно, существует дополнительная связь (через него же) между областью Вернике слева и высшими слуховыми отделами справа, откуда уже информация передается в премоторную кору (пунктирные стрелки 2 и 3). Если команда предьявляется в письменном виде, место «слуховой» стрелки 1 на *Б* и *В* занимают стрелки 1–4 из *А* (по Mayeux, Kandel в [21] с изменениями)

нии зоны Брока – дольше, хотя даже у взрослого человека через несколько месяцев или лет речь улучшается. Однако удаление *височного центра речи* приводит к стойкой афазии, поэтому его следует считать *первичным* [15, 17, 28, 29].

Модель речи Вернике-Гешвинда. Представления Вернике о взаимодействии различных областей коры в доминантном полушарии, уточненные впоследствии Гешвиндом (см. [14, 17, 21]), стали своего рода теоретической схемой, позволяющей связать различные виды афазии, наблюдаемые клиницистами и психологами, с локализацией сопутствующих им очагов поражения в мозгу. В качестве примера на рис. 6.24, *А* приведены этапы нейронной обработки информации при назывании увиденного предмета. Сначала зрительная информация передается от сетчатки по зрительным путям (см. рис. 11.27) к первичной зрительной коре (поле 17 на рис. 6.4), затем – к высшим зрительным областям (поле 18) и, наконец, к прилегающей к ним ассоциативной коре (поле 39; см. рис. 6.2 и 6.4), где происходит *распознавание образа*. Информация о нем поступает в зону Вернике (поле 22) для (рецептивного) *подбора слов*. Отсюда сигналы по *дугообразному пучку* проводятся в зону Брока, где происходит (экспрессивное) *формирование речи*. На последнем этапе информация о словоформах, которые должны быть произнесены,

передается в зоны двигательной коры, отвечающие за вокализацию, где используется для *артикуляции*. Когда человек получает звуковой сигнал, требующий речевого ответа, путь обработки информации сходный, только центр Вернике активируется уже не зрительными, а слуховыми центрами (см. рис. 6.24, *Б, В*).

В свете описанной модели легко понять расстройство речи при *сенсорной* и *моторной афазии*. В первом случае в пораженной зоне Вернике нарушается рецептивный подбор слов и возникает дефицит информации, необходимой для формирования речи. При поражении центра Брока сама способность складывать из слов фразы утрачивается. Блокада дугообразного пучка ведет к *проводниковой афазии*, напоминающей сенсорную. Если повреждаются зоны и Брока, и Вернике (обе они снабжаются кровью срединной мозговой артерией), возникает *полная (глобальная) афазия*, при которой страдает как образование речи, так и ее восприятие. Наконец, нарушения в области теменно-височной ассоциативной коры могут приводить к *амнестической афазии*, характеризующейся *расстройством подбора нужных слов*. Такие больные заменяют названия предметов «словами-паразитами» («эта штука»), более общими понятиями («птица» вместо «голубь») или иносказаниями («то, чем пишут»

вместо «карандаш»). Подробнее симптоматология различных видов афазий и позднейшие попытки их более точного определения и классификации описаны в специальной литературе [30, 34, 38]. Нарушения связанных с речью навыков *чтения, письма и счета*, — по-видимому, относятся к побочным эффектам. Иногда такие расстройства выступают в качестве главных симптомов; в этих случаях говорят об *алексии, аграфии и акалькулии*. Алексия по своей природе ближе к сенсорной афазии, а аграфия связана с нарушением экспрессивной речевой функции.

Афазия как результат постепенного (например, при атеросклерозе головного мозга) или внезапного (например, при инсульте; см. с. 125) поражения центров речи, приводит к *социальной изоляции больного*. Он утрачивает способность общаться с окружающими, а те в свою очередь обычно не могут понять, что нарушение речи связано не с изменением структуры его личности, а с повреждением мозговых центров речи (особенно, если афазия развивается медленно). В связи с этим больных с афазией часто считают *психически ненормальными*. Это особенно характерно для сенсорной афазии, когда неспециалисту трудно уяснить, что явное непонимание речи в сочетании с незаторможенным, но более или менее бессвязным спонтанным разговором не вызвано психическими нарушениями. Такие больные страдают вдвойне или даже втройне: от афазии, от ложного истолкования природы их заболевания и от отсутствия (или неверно назначенного) лечения.

Развитие речи в онтогенезе. У ребенка, уже научившегося говорить, поражение речевой области левого полушария приводит к полной афазии. Однако примерно через год речь восстанавливается. При этом ее центр перемещается в соответствующую зону правого полушария (см. рис. 6.23). Такая *передача речевого доминирования* от левого полушария к правому возможна лишь до десятилетнего возраста [38]. После этого способность к формированию центра речи в любом из полушарий утрачивается. Возможных причин здесь две. Во-первых, развития *базовых нейронных сетей*, необходимых для становления речи (а позже — для изучения второго языка), после десяти лет, по-видимому, уже не происходит. Во-вторых, соответствующие области *недоминантного в отношении речи полушария* к этому возрасту уже начинают выполнять другие функции, в частности ориентации в пространстве, осознания размеров тела и его положения в окружающей среде (рис. 6.23.Б). Однако пластичность головного мозга, обеспечивающая восстановление речи в детском возрасте, дается недаром. У больных, чье правое полушарие вследствие поражения левого приняло на себя, кроме указанных неречевых, еще и речевые функции, общие умственные и речевые способности ниже, чем у здоровых людей [38].

Речь и действие. Схема Вернике–Гешвинда демонстрирует также тесную связь между речью и двигательными актами. На рис. 6.24,Б изображены этапы нейронной обработки информации у человека, получившего словесную команду *поднять правую руку*. После того как *слова восприняты* слуховыми центрами, информация передается в зону Вернике для *интерпретации*, а затем по дугообразному пучку в левую ассоциативную премоторную кору, где вырабатывается *стратегия действия*. Она направляется в «область руки» в левой первичной двигательной коре для *выполнения*.

Последовательность этапов при команде *поднять левую руку* аналогична, только информация должна перейти по мозолистому телу в правую премоторную кору, а оттуда уже в «область руки» в правой двигательной коре. Таким образом, речь и действие тесно связаны, причем, исходя из схемы путей обработки информации, приведенной на рис. 6.24,Б,В, *левое полушарие доминирует в отношении не только речи, но и двигательных актов* (так как левая премоторная кора участвует в выработке стратегии любого движения независимо от того, выполняется оно правой или левой стороной тела).

Моторная апраксия. Исходя из последовательности обработки информации, представленной на рис. 6.24, неудивительно, что афазии часто сопровождаются расстройствами двигательной активности. Во-первых, это обусловлено неправильным пониманием словесных команд (особенно при сенсорной афазии), а во-вторых, при поражениях левой или правой премоторной ассоциативной коры или соединяющих их путей *формирование стратегии действий* протекает неполно. Возникающие нарушения последовательности отдельных движений (сами они сохраняются) при выполнении сложных двигательных актов называются *моторными апраксиями*. Из рис. 6.24 можно также понять, что природа и степень тяжести различных форм апраксии во многом зависят от местоположения и размеров очага поражения (подробнее см. [21, 30]).

6.5. Пластичность, научение и память

Виды научения и памяти

Биологическое значение и объем хранения информации. Накопление, хранение и воспроизведение информации — общие свойства нейронных сетей. Невозможно переоценить *биологическое значение* этих процессов для *адаптации индивидуального поведения к окружающей среде*. Без способности к научению и памяти ни отдельная особь, ни вид в целом не могли бы выжить, поскольку оказались бы невозможными как планирование успешных действий, так и преднамеренное избегание ошибок. Соответственно, в последние десятилетия нейробиологи уделяли этим процессам много внимания. Было обнаружено, что запоминается лишь *малая часть* осознаваемых нами явлений, а те в свою очередь представляют собой ничтожную долю общей сенсорной информации. С другой стороны, большинство накопленных сведений со временем, несомненно, забывается. Без таких механизмов *отбора и забывания* информации мы были бы буквально затоплены ее непрерывным потоком; результаты этого были бы такими же катастрофическими, как и отсутствие способности к научению и памяти.

В настоящее время можно лишь приблизительно оценить *емкость памяти человеческого мозга*. Если сравнить объем накапливаемой информации, необходимый для обучения языку (40 млн. — 50 млн. бит), с количеством нейронов в соответствующих височных зонах (300 млн.),

получится, что для хранения *одного бита* (единицы информации) требуется примерно 10 клосток. Экстраполяция этих данных на всю кору головного мозга человека даст общую емкость памяти, равную примерно 300 млн. бит. Ее хватило бы для постоянного хранения примерно 1% всей информации, проходящей через наше сознание. Эта величина вытекает из следующих кибернетических расчетов [53]. При любых условиях *поток осозываемой информации* от всех сенсорных систем не превышает 50 бит/с. Например, при спокойном чтении он равен 40 бит/с, при вычислениях в уме — 12 бит/с, при обычном счете — 3 бит/с. Если принять средний поток информации за 20 бит/с, то в течение 70 лет при 16 ч среднесуточной активности более поступление информации составит примерно 30 млрд. бит, что в 100 раз больше емкости памяти нашего мозга (см. выше). Значит, *долговременная память* должна отобрать лишь 1% этого количества. Очевидно, при этом сохраняется прежде всего наиболее важная по той или иной причине информация.

В последние годы проблема накопления информации (научения) и ее хранения (памяти) в нервной системе изучалась значительно интенсивнее вопросов ее воспроизведения (вспоминания). Механизмы первых двух процессов начинают хотя бы в самых общих чертах проявляться. Что же касается третьего, его нейронные основы остаются во многом непонятными, и здесь мы мало что можем о них сказать.

Неассоциативное научение — привыкание (габитуация) и сенситизация. У человека и животных новый раздражитель — например громкий неожиданный звук, — вызывает ряд соматических и вегетативных реакций — направление взгляда в сторону его источника, повышение мышечного тонуса, изменение частоты сердечных сокращений, десинхронизацию ЭЭГ и т. д. Все это вместе называется **ориентировочной реакцией**. Если оказывается, что раздражитель не имеет значения для организма, то при последующем его повторении она угасает. Так, человек, живущий на шумной городской улице, не обращает внимания на постоянный шум транспорта и ночью, несмотря на него, крепко спит. Подобная адаптация к повторяющемуся раздражению, которое организм воспринимает как незначимое для себя, называется **привыканием (габитуацией)**.

Привыкание — это не только самая простая, но, вероятно, и **самая распространенная форма научения** у человека и животных. За счет него нам удается игнорировать раздражители, не несущие никакой новизны и не имеющие для нас значения, сосредоточивая внимание на более важных вещах. Привыкание всегда специфично в отношении стимула: если человек не замечает уличного шума, он проснется либо от неожиданного звука на его фоне, либо от внезапно наступившей тишины. Привыкание — это не утомление, а скорее особый приспособительный нервный процесс. Его не следует путать и с *адаптацией* рецепторов, т. е. повышением порога их чувствительности при непрерывной стимуляции.

У человека и животных наблюдается и противоположный процесс — **усиление физиологической или поведенческой реакции** на особо сильный или вред-

ный раздражитель. Этот процесс называется **сенситизацией**. В нашем примере с городской улицей непривычный звук (например, визг тормозов и грохот столкновения автомобилей) заставляет некоторое время более внимательно прислушиваться к обычному шуму транспорта. Сенситизация специфична по отношению к раздражителю и ситуации; она представляет собой простой, но независимый механизм научения, во многом прямо противоположный привыканию (см. также с. 99; подробности и ссылки в [4]).

Поведенческая и когнитивная память. При изучении более сложных, чем привыкание и сенситизация, форм научения применялись два различных подхода. При первом из них использовалась методика **условных рефлексов** (классических и инструментальных); при втором запоминание информации рассматривалось как когнитивный процесс. Соответственно, в первом случае формировалась и исследовалась так называемая **поведенческая**, а во втором — **когнитивная память** [36]. Одна из причин такого разграничения чисто методологическая: в опытах на животных научение и память лучше объясняются с позиций условных рефлексов, а при изучении человека приобретение, сохранение и воспроизведение знаний и навыков более строго описываются когнитивными принципами. В то же время разные подходы повлекли за собой и различия в теоретических представлениях: исследователи бихевиористской ориентации стремятся объяснить правилами формирования условных рефлексов даже сложные формы научения (например, языку), тогда как когнитивисты считают, что для понимания процесса приобретения знаний необходимо опираться и на иные закономерности (см. ссылки в [4]).

Ассоциативное и неассоциативное научение. Формирование условных рефлексов, подробно рассмотренное ниже, часто в отличие от когнитивного научения называют **ассоциативным**, так как процессы, происходящие при этом в центральной нервной системе, заключаются в образовании связи (ассоциации) между стимулом (С) и реакцией (Р). Вероятно, такое разделение неверно, поскольку ассоциации могут играть важную роль и в когнитивном приобретении знаний. Кроме того, привыкание и сенситизация явно «неассоциативны», так как зависят лишь от интенсивности и временной последовательности раздражителей и не требуют их *четкого сопряжения* (ассоциации) во времени.

Поведенческая память (условно-рефлекторное научение)

Классический условный рефлекс. Любое животное, независимо от предшествовавшего опыта, отдернет конечность, согнув ее во всех суставах, в ответ на ее болевое раздражение. Это **сгибательный рефлекс** — пример **безусловного рефлекса**, т. е. врожденной реакции, обусловленной жесткими нейронными связями в цепочке рецептор — эффектор.

Однако большее значение в повседневной жизни имеют *приобретенные*, или *условные*, *рефлексы*, при которых функциональные связи между возбуждением рецепторов и характерным ответом эффекторных органов устанавливаются в процессе научения.

Приобретение таких рефлексов можно исследовать у многих животных в лабораторных условиях. Впервые подобная методика была разработана Павловым и получила название *классического условного рефлекса*. При этом вначале вызывают *безусловный рефлекс* (БР), например выделение слюны у собаки в ответ на предъявление пищи (т. е. на безусловный стимул, БС). Затем непосредственно перед БС предъявляют стимул, на который животное обычно не реагирует, например звонок (условный стимул, УС). Если такое сочетание УС и БС повторять несколько раз, то в конце концов один лишь УС будет вызывать исходную рефлекторную реакцию: слюна станет выделяться по звонку и в отсутствие пищи (см. рис. 29.23). Таким образом, ассоциация адекватного БС для БР с индифферентным УС приводит к тому, что последний начинает вызывать *условный рефлекс* (УР). Коротко эту ситуацию можно сформулировать следующим образом: при повторении последовательность УС → БС → БР превращается в УС → УР (подробнее см. в [4]).

Импринтинг – особая форма ассоциативного научения, основанная на врожденной предрасположенности к определенным сочетаниям стимул–реакция в ранний период развития организма. Яркий пример здесь – поведение гусят в исследованиях Конрада Лоренца: в первые дни после вылупления они научились повсюду следовать за человеком, если естественный условный раздражитель – мать-гусыня – отсутствовал.

Инструментальный (оперантный) условный рефлекс. Классический условный рефлекс вырабатывается пассивно. В случае же *инструментального*, или *оперантного рефлекса* животное *активно* научается новым формам поведения. Эта методика заключается в том, что вознаграждение или наказание следует непосредственно за той *реакцией*, которая должна быть усвоена (рис. 6.25), т. е. происходит положительное или отрицательное *подкрепление* поведения. Таким образом, животное само *воздействует* на ситуацию, увеличивая положительную или уменьшая отрицательную стимуляцию (см. ссылки в [4, 37]).

В опытах на животных условные рефлексы часто вырабатывают в специальных установках, где автоматически происходит предъявление раздражителя, запись реакции и выдача в соответствии с установленными критериями вознаграждения. Подобные устройства (см. рис. 6.25) называют *камерами Скиннера* по имени исследователя, впервые разработавшего их принцип и заложившего

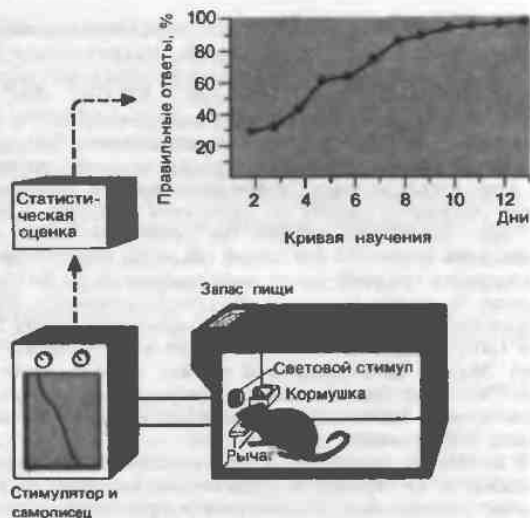


Рис. 6.25. Выработка инструментального условного рефлекса в камере Скиннера. Когда стимулятор автоматически предъявляет раздражитель (здесь – свет), животное может нажать рычаг и автоматически получить за это пищевое вознаграждение (подкрепление). Раздражители и реакция регистрируются самописцем в виде кривой научения. *Ось абсцисс* – сутки с начала обучения; *ось ординат* – процент правильных реакций на раздражитель

основы изучения инструментального условного рефлекса.

Многие формы поведения человека и животных приобретаются, сохраняются или подавляются именно за счет инструментального научения. Классические условные рефлексы играют меньшую роль в формировании *двигательных реакций*, но участвуют в выработке *вегетативных*.

Между инструментальным и классическим условными рефлексами есть определенное сходство. Так, оптимальный промежуток времени между стимулами в обоих случаях составляет около 500 мс. Однако существуют и такие различия, которые делают *общий физиологический механизм для этих форм научения* маловероятным. Инструментальный условный рефлекс вырабатывается только у высокоразвитых организмов (так, у рыб очень трудно добиться научения путем наказания), для него необходимы более сложные нейронные сети, чем для классического. Например, у млекопитающих он предположительно требует наличия интактного неокортекса.

Процессы научения в вегетативной нервной системе. Со времени экспериментов Павлова известно, что деятельность эффекторов вегетативной нервной системы (сердца, гладких мышц, желез) можно изменить с помощью *классических условных рефлексов*. Долгое время ее считали способной лишь к такому весьма ограниченному научению. Однако методы выработки *оперантных условных рефлексов* показали, что даже на уровне вегетативной нервной системы возможны гораздо более сложные процес-

сы научения. Так, у экспериментальных животных удается вызывать долговременные изменения ритма сердца, тонуса кишечной мускулатуры, диуреза и кровотока в стенке желудка.

Основная трудность, с которой пришлось столкнуться при изучении изменений деятельности вегетативных факторов в ходе аработки оперантных условных рефлексов, заключается в том, что на самые доступные для исследования показатели (например, на частоту сокращений сердца) может косвенно влиять скелетная мускулатура — изменения ее работы, тонуса, сокращения диафрагмы. Существуют и не столь явные косвенные влияния, например степень общего возбуждения и настороженности подопытного животного. Полностью исключить воздействие таких факторов до сих пор не удавалось. Во многих экспериментах были показаны процессы научения в вегетативной нервной системе *при вызванном кураре параличе скелетных мышц*, однако и эти результаты оспаривались [4].

Предпринимались также попытки, используя метод оперантных условных рефлексов, влиять на вегетативные функции человека. Так, если испытуемому позволить при помощи зрительных или слуховых сигналов следить за ритмом собственного сердца, то небольшие его изменения в нужном направлении могут играть роль подкрепления и стимулировать «улучшение» достигнутого результата. Этот метод биологической обратной связи весьма перспективен с точки зрения терапии — как способ воздействия на нарушенные функции организма без применения лекарств. Он дал положительные результаты, например при лечении аритмии, спазмов, мигрени и бессоницы (подобным образом можно также изменять ритм ЭЭГ; см. с. 140). Однако при интерпретации этих данных следует учитывать (даже в большей степени, чем в аналогичных экспериментах на животных) роль косвенного влияния самых различных факторов, особенно — мышечной активности на функцию внутренних органов. Подобные эффекты подтверждаются обнадеживающими результатами лечения с помощью биологической обратной связи ряда заболеваний, в том числе параличей («нервно-мышечное переобучение»).

Когнитивная память

Изучение памяти было начато в 1885 г. немецким психологом Г. Эббингхаусом, исследовавшим способность людей запоминать бессмысленные слоги. В течение последующих 100 лет его результаты остались неопровергнутыми, хотя их теоретическая интерпретация изменилась. Сам Эббингхаус выделял «мгновенную» и «естественную» память; в настоящее время их называют соответственно кратковременной и долговременной (рис. 6.26). Если информация из кратковременной памяти (например, только что прочтенный номер телефона) в процессе практики не передается в долговременную, она



Рис. 6.26. Схема прохождения информации от сенсорной памяти во вторичную через первичную. В первичной памяти сведения либо повторяются (в процессе практики), либо забываются. Некоторые из повторяющихся данных передаются отсюда во вторичную память. Однако повторение информации для этого, во-первых, не обязательно, а во-вторых, не гарантирует такого перехода (по [38] с изменениями)

быстро забывается. Из долговременной памяти ее можно извлечь и спустя годы; соответствующая «запись» в мозге, или **энграмма**, «подновляется» всякий раз, когда человек к ней обращается. Такое закрепление энграммы, при котором вероятность забывания данной информации становится все меньше, называется **консолидацией** памяти.

Ниже мы будем придерживаться концепции кратковременной и долговременной памяти, дополняя ее более современными представлениями. К последним открытиям здесь относятся: различия в механизмах обработки вербальной (словесной) и невербальной информации; наличие **сенсорной** памяти, предшествующей кратковременной; возможное существование особых механизмов, отвечающих за хранение и извлечение наиболее закрепленной информации [18, 22, 43, 48, 63]. Все эти процессы приведены в табл. 6.1.

Сенсорная память. В течение нескольких сот миллисекунд с момента своего воздействия сенсорные сигналы автоматически сохраняются в так называемой *сенсорной памяти*, где происходит их кодирование для передачи в кратковременную па-

Таблица 6.1. Основные характеристики человеческой памяти (по [48], с изменениями)

	Сенсорная память	Первичная память	Вторичная память	Третичная память
Емкость	Ограничена объемом информации от рецепторов	Мала	Очень велика	Очень велика
Длительность	Доли секунды	Несколько секунд	От нескольких минут до нескольких лет	Вся жизнь
Ввод информации	Автоматически во время восприятия	Вербализация данных	Путем повторений	Путем очень частых повторений
Организация данных	Представление о физической природе раздражителя	Упорядочение во времени	Семантические и пространственно-временные отношения (образное, или «Гештальт-научение»)	?
Доступ к информации	Ограничен только скоростью считывания	Очень быстрый	Медленный	Очень быстрый
Характер информации	Сенсорный	Вербальный (возможно, и другие виды)	Все виды	Все виды
Механизм забывания	«Угасание» и «стирание»	Новая информация вытесняет старую	Проактивное и ретроактивное ингибирование	Забывания, вероятно, не происходит

мять и выделение их наиболее существенных черт. Процесс забывания начинается сразу же после поступления информации. Накопленная информация может также активно «стираться» или вытесняться другой, поступившей чуть позже (табл. 6.1, рис. 6.26).

Экспериментальные данные, свидетельствующие о существовании сенсорной памяти («эхоической» — для слуховых, «иконической» — для зрительных стимулов), получены в основном при изучении зрения. Если испытуемому в течение очень короткого периода (например, 50 мс) предъявлять большое количество стимулов (например, 12 букв), то в первые 0,5–1 с после этого он часто может вспомнить примерно 80% их в виде зрительных «последовательностей». Уже через несколько секунд уровень воспроизведения снижается до 20%. Опыты с предъявлением последовательных сигналов показали, что наряду с пассивным «угасанием» информации существует и процесс ее активного вытеснения новыми сигналами. Эти и другие факты предполагают наличие в первичных сенсорных системах (включая первичные проекционные зоны коры) емкого хранилища, удерживающего сенсорные впечатления в течение нескольких секунд для их кодирования, извлечения их важных параметров, а также активации систем сосредоточения внимания.

Передача информации из весьма непродолжительной сенсорной памяти в более стойкую может происходить двумя путями. Один из них — вербальное кодирование сенсорных сигналов; как показывают эксперименты, это наиболее свойственно взрослым людям. Второй, невербальный путь, о котором в настоящее время известно мало, по-видимому, используется маленькими детьми и животными, а кроме того, служит для запоминания информации, которую трудно или невозможно выразить словами.

Первичная память (см. табл. 6.1) отвечает за временное хранение вербально кодированной информации. Емкость ее меньше, чем у сенсорной. Информация в первичной памяти накапливается в порядке ее поступления, а забывание происходит в результате «вытеснения» старых сведений новыми. Поскольку обработка сигналов в мозгу происходит непрерывно, средняя длительность их пребывания в первичной памяти невелика — несколько секунд. Эта память соответствует *кратковременной* (см. выше). *Информация, не закодированная вербально*, в ней не накапливается: она переходит из сенсорной памяти во вторичную (см. ниже) либо непосредственно, либо через особую промежуточную стадию хранения.

Передача данных из *первичной памяти* в более устойчивую *вторичную* облегчается *практикой*, т.е. целенаправленным повторением и циркуляцией информации в первичной памяти (рис. 6.26). Вероятность передачи зависит от длительности такой практики.

Вторичная память (см. табл. 6.1) характеризуется значительной емкостью и устойчивостью. Только информация, перешедшая во вторичную память, может быть извлечена через большой промежуток времени. Пока надежных данных о ее емкости и длительности хранения здесь информации нет. Известно, что последняя во вторичной памяти накапливается в соответствии со своим «значением». Об этой *разнице в организации* первичной и вторичной памяти свидетельствует характер ошибок, случающихся при извлечении информации. В случае первичной памяти они обычно сводятся к смешиванию фонетически сходных звуков (напри-

мер, «ш» и «б»); во вторичной памяти путаются слова с близким смыслом. Есть также различие и по скорости доступа к информации: из первичной памяти она извлекается быстро, а из вторичной — медленно (поиск в крупном «хранилище» требует больше времени).

Забывание на уровне вторичной памяти связано, по-видимому, в основном с влиянием на запоминание уже накопленной или позднее поступающей информации. В первом случае говорят о проактивном, во втором — о ретроактивном ингибировании. Вероятно, важнее проактивное, так как объем ранее накопленной информации всегда больше. Согласно такой точке зрения, мы забываем потому, что много знаем [48].

Третичная память (см. табл. 6.1 и рис. 6.26). Некоторые энграммы (например, наше собственное имя, умение читать и писать, другие повседневные навыки), закрепленные многолетней практикой, никогда не исчезают, даже если вследствие заболевания или повреждения мозга в той или иной степени стираются все остальные следы памяти. У таких энграмм также чрезвычайно малое время доступа. По-видимому, они хранятся в особой третичной памяти [48], хотя не исключено просто-напросто очень хорошее закрепление во вторичной. Вторичная и третичная память (если только она существует) вместе соответствуют долговременной памяти (см. выше).

Процедурная и декларативная долговременная память. Нейробиологические концепции, основанные на опытах с животными, как правило, постулируют существование единой долговременной памяти. С другой стороны, исследования в области когнитивной психологии заставляют предположить наличие по меньшей мере двух принципиально различных видов такой памяти (не считая возможности ее разделения на вторичную и третичную). Речь идет о разграничении того, «что мы знаем» (процедурная память), и знания об этом знании (декларативная память). Изменение поведения при усвоении навыка — процедурная память, а способность сообщить, когда и как мы его приобрели — декларативная. Таким образом, процедурная память «содержит» подробное представление о действиях, а декларативная — вербально закодированные правила их выполнения. По-видимому, последний вид памяти можно подразделить на эпизодическую и семантическую: информация об обстановке заучивания чего-либо (эпизодическая память) забывается намного легче, чем сами вербально или зрительно закодированные знания [4].

Нарушение памяти

Антероградная амнезия — это неспособность к усвоению новой информации, т.е. к ее хранению в доступном для извлечения виде. В клинике ее называют *амнестическим синдромом*, или *синдромом Корсакова*. У таких больных (часто — хронических алкоголиков) вторичная и третичная память почти не нарушена, первичная также «работает». В то же время исчезает способность передавать

информацию из первичной памяти во вторичную. Клиницисты несколько неточно обозначают это состояние как утрату «недавней памяти» при сохранении «закрепленной (отдаленной)».

По данным патологоанатомических и нейрохирургических наблюдений, антероградная амнезия возникает, в частности, при двустороннем поражении или удалении *гиппокампа* и связанных с ним структур. По-видимому, они играют ключевую роль в перекодировании и передаче информации из первичной памяти во вторичную. Поскольку эти процессы тесно связаны с отбором информации для постоянного хранения, можно предположить, что в нем особенно активно участвуют гиппокамп и другие отделы лимбической системы [57].

Чрезвычайно интересные данные получены в результате пристального двадцатилетнего наблюдения за больным Н.М. Этот человек, обладавший высокими умственными способностями, страдал антероградной амнезией в результате двустороннего удаления медиальных отделов височных долей [57]. Он мог запоминать простые данные (например, число 584) по меньшей мере на 15 мин, постоянно повторяя их, т.е. удерживая в первичной памяти. Однако если его внимание отвлекалось хотя бы ненадолго, эта информация мгновенно и навсегда забывалась. Даже после многих сотен попыток он не мог решить задачи, требующие информации, превышающей емкость первичной памяти, например прокладывать по точкам путь, включающий ровно 28 этапов от «старта» до «цели», и запоминать его (рис. 6.27, А). Лишь при крайнем упрощении условий (рис. 6.27, Б) он справлялся с заданием, хотя и не помнил ни его самого, ни предшествующих попыток.

По всей видимости, при антероградной амнезии гораздо больше страдают декларативные (т.е., как правило, вербальные), нежели процедурные (обычно — невербальные) функции. Так, упомянутый больной практически без затруднений приобрел некоторые двигательные навыки (рис. 6.28). Однако, даже воспроизводя их, он не помнил, совершал ли подобные действия раньше. Следовательно, научение не сопровождалось появлением уверенности в знакомстве с усвоенным материалом. То, что при антероградной амнезии страдает преимущественно декларативная память, подтверждается данными экспериментов с классическими и оперантными условными рефлексами, а также с распознаванием форм. Во всех этих опытах, если только испытуемым не требовалось активно «рыться в памяти», их результаты были нормальными или почти нормальными, хотя они и не помнили, как чему-либо обучались [48].

К сожалению, в опытах по разрушению нервных структур у животных пока не удалось получить состояний, сходных с антероградной амнезией у человека. Возможно, это объясняется следующими причинами. Во-первых, поскольку у человека при антероградной амнезии страдает усвоение вербальной или вербализуемой информации, подобного нарушения у животных выявить нельзя. Во-вторых, в случае животных до сих пор использовались тесты, нечетко отражающие переход информации из первичной памяти во вторичную. В-третьих, в процессе филогенеза (возможно, одновременно с развитием речи) роль гиппокампа и связанных с ним структур изменилась.

Ретроградная амнезия — это неспособность извлечь из памяти информацию, накопленную до момента поражения мозга. Хорошо известны такие ее причины, как сотрясение мозга, инсульт, электрошок (в

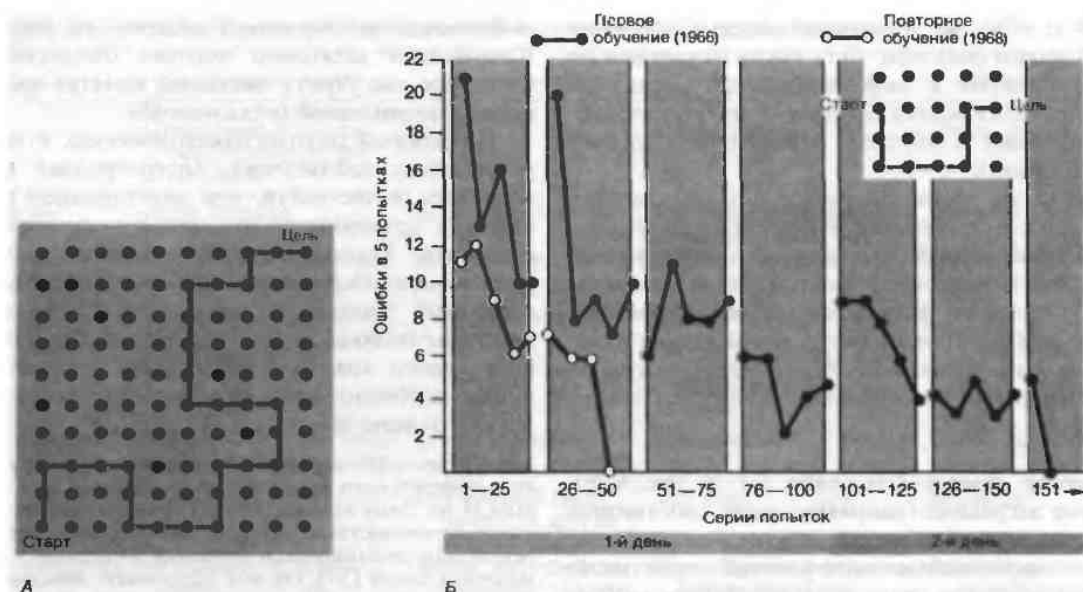


Рис. 6.27. Обучение с использованием лабиринта из точек. **А.** Испытуемый должен отыскать правильный путь от «старта» до «цели» (красная линия) и запомнить его. Прикосновение к «неправильной» точке вызывает звуковой сигнал. В норме человек может научиться трижды безошибочно выполнять эту задачу максимум за двадцать попыток. Однако больные с антероградной амнезией, даже обладающие высокими умственными способностями, с ней не справляются. **Б.** Обучение больного антероградной амнезией с упрощенным вариантом лабиринта. Он научился выполнять даже такую примитивную задачу лишь после 155 попыток (красная линия). Повторное предъявление той же задачи спустя два года (черная линия) показало, что у больного кое-что удержалось в памяти, однако он не мог вспомнить, выполнял ли эту задачу ранее [57]

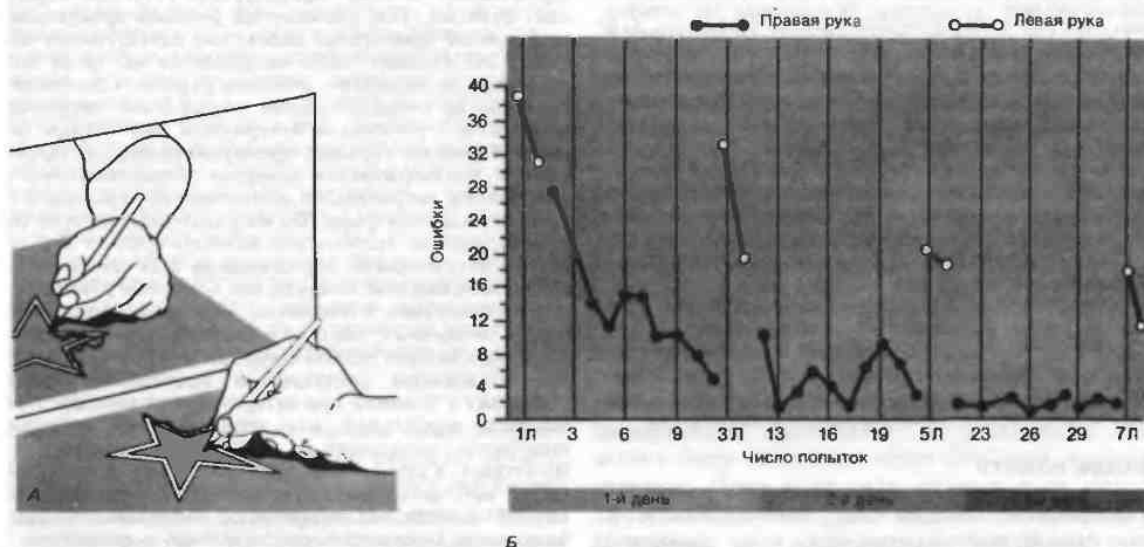


Рис. 6.28. Обучение двигательному навыку. Перед испытуемым помещено зеркало, в котором он видит отражение звезды (А) и собственной руки, держащей карандаш. Его просят провести между двумя контурами звезды третью линию (попробуйте сделать это сами!). Пересечение с любым из контуров считается ошибкой. **Б.** Кривые обучения этому навыку того же больного, что и на рис. 6.27. Несмотря на выраженную антероградную амнезию, он так же быстро освоил данный навык, как и здоровый человек. Однако, улучшая результаты, он не помнит, выполнял ли эту задачу ранее [57]

результате несчастного случая или в лечебных целях) и наркоз. Все они приводят к общим нарушениям деятельности головного мозга, поэтому пока еще неизвестно, какие конкретные структурные и функциональные изменения лежат в основе ретроградной амнезии.

Во всяком случае, любая ее причина «стирает» содержание *первичной памяти*. В первое время после поражения частично утрачивается и информация из вторичной памяти: чем тяжелее воздействие, тем более давние события забываются. Поразительно, однако, что в дальнейшем выпавший из памяти отрезок времени постепенно сокращается и в некоторых случаях все забытое восстанавливается. Более того, вспомнить его позволяют специальные методы (например, гипноз). Эти и некоторые другие данные наводят на мысль о том, что *ретроградная амнезия* означает не столько утрату содержания памяти, сколько *затруднение доступа к информации из вторичной памяти*. *Третичная* память обычно не страдает даже в самых тяжелых случаях ретроградной амнезии [48].

Попытки воспроизвести *ретроградную амнезию* в опытах на животных пока столь же безуспешны, как и в случае ее антероградной формы. Применяли, в частности, общий электрошок, местное электрическое раздражение (например, миндалин), быструю наркотизацию, полную или частичную функциональную декортикацию путем временной обработки коры головного мозга изотоническим раствором КСІ (он вызывает сильную местную деполяризацию, распространяющуюся на окружающие участки и соответственно потерю нейронами коры возбудимости — «распространяющуюся депрессию»), ее сильное охлаждение, воздействие ацетилхолинэстеразы и ингибиторов синтеза белков. Сделать из этих опытов какие-либо определенные выводы относительно появления ретроградной амнезии или нарушения консолидации памяти крайне затруднительно.

Истерическая амнезия. Крайне редко наблюдается полная потеря памяти, при которой больные не могут вспомнить, кто они такие и чем занимались в жизни. В этих случаях речь идет о *чисто функциональном* психическом расстройстве, совершенно несходном с перечисленными выше нарушениями памяти. Его называют *истерической амнезией*. Оно отличается от амнезий, связанных с органическим поражением головного мозга, следующими особенностями: больной забывает все, что касается его личности, в том числе собственное имя; амнезия полная, т. е. на нее не влияют ключевые для больного стимулы (например, возвращение его в обстановку, в которой он раньше жил, встреча с близкими людьми); память о прошлых событиях не возвращается, хотя новая информация хорошо запоминается.

Нейронные механизмы пластичности и памяти

Научение и память — наиболее очевидные проявления *изменчивости и пластичности* нервной системы, сохраняющихся в течение всей нашей жизни. Одна из главных задач нейробиологии — поиск структурных, физиологических и биохимических основ этой пластичности. Однако различные ее

формы не эквивалентны различным видам памяти; *пластичность* — лишь необходимое условие для научения, запоминания и воспроизведения данных. Разные ее формы при научении и образовании энграмм используются весьма неодинаково. К сожалению, мы знаем об этих процессах еще крайне мало, поэтому здесь ограничимся лишь кратким их обзором. Для более подробного ознакомления с ними существует обширная литература [4, 21, 26, 43, 49, 64].

Привыкание и сенситизация. В настоящее время известно, что эти два вида научения, скорее всего, обусловлены *подавлением или облегчением синаптической передачи* [21]. Кратковременные привыкание и сенситизация связаны с функциональными изменениями синапсов, снижением или усилением выделения медиаторов пресинаптическими окончаниями. Подробнее эти процессы описаны в гл. 3 (с. 63) при обсуждении синаптической потенциации и депрессии. При долговременных привыкании и сенситизации функциональные изменения синапсов, возможно, сопровождаются структурными, например *увеличением или сокращением числа активных пресинаптических зон* [21].

Одним из основных механизмов *нейронной пластичности* долгое время считали изменения *эффективности передачи возбуждения в синапсах, обусловленные активностью или бездействием последних*. В частности, в некоторых *возбуждающих синапсах* (например, гиппокампа) можно наблюдать *посттетаническую потенцию*, сохраняющуюся многие часы (и, не исключено, гораздо дольше). Уже давно допускается, что это — результат образования в нервной системе структурной энграммы [11, 31]. С подобной точкой зрения согласуется и отсутствие способности к устойчивому научению на уровне спящего мозга, где возможна лишь сравнительно короткая посттетаническая потенция. Кроме того, известно, что, если синапсы бездействуют, их функция ухудшается. Так, если у новорожденной мыши удалить глаз или держать ее в темноте, тем самым «отключив» активность аксодендритных синапсов ее зрительной коры, в них появляются морфологические и функциональные признаки дегенерации.

В то же время связь между использованием синапсов и эффективностью передачи возбуждения в них отнюдь не проста. Поскольку в течение всей жизни нервная система непрерывно сохраняет активность, следовало бы, исходя из приведенной точки зрения, ожидать значительной гипертрофии всех синапсов, а ее не наблюдается. Для объяснения такого противоречия предложены гипотезы, объясняющие пластичность центральных синапсов в высокоорганизованных нервных системах. Так, считается, что в мозжечке характерные для обучения изменения в синапсах мшистых волокон на клетке Пуркинье возможны, лишь если эти волокна возбуждаются одновременно с *лиановидными*.

Энграммы поведенческой памяти. В настоящее время нейронные механизмы, лежащие в основе классических и инструментальных условных рефлексов, чаще всего описывают как некую смесь изменений, происходящих в отдельных нейронах и синап-

сах (см. выше), с процессами на уровне целых нейронных сетей, которые мы рассмотрим ниже. Работы по выработке классического условного рефлекса в простых нервных системах (например, у морского моллюска *Aplysia*) показали, что научение связано с пресинаптическим облегчением [21]. Однако здесь условный раздражитель сам по себе должен вызывать реакцию (в экспериментах по изучению поведения он по определению ее не вызывает, пока не установится его связь с безусловным раздражителем). Работы с *Aplysia* свидетельствуют, с одной стороны, о возможной связи ассоциативного научения с активностью лишь нескольких нейронов, а с другой стороны, об ограниченности его чисто клеточных моделей. Многие процессы научения, сопровождающиеся образованием энграмм в поведенческой памяти, невозможно объяснить без привлечения для этого сложных нейронных сетей [4].

Энграммы когнитивной памяти. Наиболее простое и первым приходящее в голову предположение о нейронных механизмах когнитивного научения заключается в том, что первоначально информация сохраняется в виде упорядоченной пространственно-временной структуры **реверберирующего возбуждения**. Это так называемая **динамическая энграмма** впоследствии приводит к **структурным изменениям в соответствующих синапсах** (т.е. к консолидации памяти в виде **структурной энграммы**). В дальнейшем активация этих синапсов вызывает воспроизведение содержащейся в памяти информации.

Гипотеза реверберирующего возбуждения согласуется с нашим повседневным опытом, свидетельствующим о том, что для обучения необходима **практика**, т.е. неоднократное «пропускание» материала через сознание. Согласно морфологическим и электрофизиологическим данным, подобная реверберация по крайней мере возможна. Так, при выработке инструментальных условных рефлексов усвоение навыка сопровождается вполне определенными изменениями ЭЭГ (в частности, амплитуды вызванных потенциалов) [4].

Попытки локализовать энграмму в мозге млекопитающих дали два основных результата, которые лишь на первый взгляд кажутся противоречивыми. Во-первых, оказалось, что *почти все корковые и подкорковые отделы головного мозга могут участвовать в запоминании*, т.е. следы памяти не накапливаются в одной четко определенной его области. Наиболее яркое свидетельство этого — сохранение у людей и животных даже с обширными повреждениями мозга удивительной способности к научению и запоминанию (примеры см. в [64]). Во-вторых, становится все более очевидным, что *различные процессы памяти требуют неодинаковых мозговых структур* (см. описанный выше случай с больным Н.М.), и каждый конкретный процесс научения затрагивает лишь строго определенную популяцию нейронов, не влияя на соседние нервные клетки (примеры см. в [64]). Таким образом, хотя следы памяти и могут охватывать обширные области мозга, их субстрат, очевидно, высокоспецифичен.

Нейрохимические механизмы пластичности и памяти

После открытия способа кодирования генетической информации в ДНК (генетической памяти) и успешного изучения иммунологической памяти были предприняты попытки отыскать молекулярные основы нейронной памяти — возможного нервного субстрата энграммы. В частности, открытие структурных изменений нейронов в ходе ее формирования дало основание предполагать **ключевую роль синтеза белка в консолидации памяти**, т.е. в переносе информации из кратковременной в долговременную форму ее хранения. В настоящее время эта гипотеза подкреплена убедительными данными. Однако подробные механизмы формирования энграммы и биологические основы ее *многолетнего сохранения* пока неясны.

Вначале интенсивно исследовался вопрос, не приводит ли научение к изменениям состава **рибонуклеиновых кислот (РНК)** в нервных и глиальных клетках. Действительно, были обнаружены изменения в последовательностях их нуклеотидов, однако они оказались в значительной степени *неспецифичными последствиями общей активности животного и экспериментального стресса*. Что же касается опытов с **канибализмом**, в которых «необученным» животным скармливались «обученные» (или ЦНС последних), воспроизводимости их результатов не удалось добиться ни у плоских червей (*Planaria*), ни у рыб и млекопитающих (см. ссылки в [4]).

Более плодотворным подходом оказалось **подавление биосинтеза белка** (антибиотиками пуромицином, циклогексимидом или анизомицином) с целью воспрепятствовать образованию структурной энграммы в клетках или их мембранах. Этот метод позволил обнаружить, например, что, если синтез белка, обычно начинающийся в мозгу мыши во время сеанса выработки рефлекса и длящийся много часов, блокировать, долговременного научения не произойдет.

Несколько сотен работ, опубликованных на эту тему, дают достаточно однородную картину (см. ссылки в [4]): синтез белка в мозгу можно временно подавить на 80–90% без каких-либо грубых психических нарушений, если не считать памяти. Наиболее выраженная амнезия наблюдается в том случае, когда синтез белка подавляется незадолго до сеанса обучения и во время него уже не идет. При этом даже спустя несколько недель повторения опытов усвоение остается неполным. Само по себе выполнение задания, а также ранее заученный материал при угнетении синтеза белка не страдают. Из этого следует, что он *необходим лишь на критической стадии консолидации памяти непосредственно во время обучения или сразу после него*. Для долговременного хранения информации во вторичной и третичной памяти (см. выше) синтез белка уже не нужен.

Его подавление не влияет (по крайней мере, в опытах на животных) на кратковременную память. Это еще один важный аргумент в пользу того, что механизмы кратковременной и долговременной памяти различны. Однако процессы перевода информации из одной формы памяти в другую остаются невыясненными.

Один из доводов против специфичности описанных выше эффектов заключается в том, что антибиотики одновременно подавляют синтез кортикостероидов корой надпочечников, поэтому снижают уровень активации мозга, что ухудшает обучение. Аналогичным образом угнетение процессов запоминания можно было бы объяснить снижением уровня катехоламинов в мозгу. Однако оба эти возражения были в значительной степени опровергнуты экспериментами (см. ссылки в [4]). Катехоламины, действительно, играют важную роль в бодрствовании, мотивациях и эмоциях, но их значение для памяти и обучения оказалось несущественным. В конечном итоге, несмотря на оптимизм некоторых исследователей, пока еще невозможно добиться прямого и специфичного улучшения интеллекта, изучения и памяти с помощью фармакологических средств. Для этой цели предлагались многие вещества – прежде всего глутаминовая кислота (глутамат), агонисты и антагонисты ацетилхолина, стрихнин, пикротоксин, тетразол, кофени и РНК, однако ни одно из них не оказалось эффективным.

6.6. Функции лобных долей

В разд. 6.1 говорилось, что префронтальная ассоциативная кора лобных долей вместе с лимбической ассоциативной корой (частично находящейся там же) должна считаться ассоциативной корой в узком смысле слова и что кроме названных отделов к этой категории относится лишь теменно-височно-затылочная кора (см. рис. 6.2). Первые две области, по-видимому, играют особую роль в двигательной системе, памяти и аффективных аспектах поведения. Ниже мы рассмотрим клиничко-патологические и экспериментальные данные, на которых основана такая точка зрения (см. также с. 376).

Связи лобных долей [13]. Префронтальная кора в узком смысле слова включает поля 9–12, расположенные на дорсальных и латеральных поверхностях лобных долей (см. рис. 6.4), а также поля 13 и 14 на их орбитальной поверхности. Большинство афферентных сигналов поступает сюда от одного из неспецифичных ядер таламуса – дорсомедиального (см. рис. 9.22 на с. 215). У префронтальной коры также обширные двусторонние связи с различными отделами лимбической системы, включая поясную извилину, гиппокамп, миндалину и гипоталамус. Таким образом, ее вместе с лимбической ассоциативной корой можно рассматривать как неокортикальную часть лимбической системы, своей дорсальной зоной связанную главным образом с гиппокампом, а вентральной – с миндалиной. Поскольку лимбическая система играет особую роль в видоспецифичном поведении, т. е. влечениях, мотивациях и т. д. (ср. с. 374), одни лишь эти анатомические данные предполагают, что одна из функций префронтальной коры – управление врожденными формами поведения при помощи накопленного опыта.

Данные клинических наблюдений

Больные с поражением лобных долей успешно справляются с большинством стандартных тестов на интеллект. В то же время у них наблюдаются такие нечеткие и трудно поддающиеся описанию изменения личности, как отсутствие мотиваций, твердых намерений и планов, основанных на прогнозировании. Кроме того, такие люди часто ненадежны, грубы или нетактичны, легкомысленны или вспыльчивы. В результате, несмотря на нормальный интеллект, они часто вступают в социальные конфликты (например, на работе) [13, 15, 30].

В тестах, связанных с выполнением движений, у таких больных обнаружена тенденция продолжать начатое действие, даже когда «правила игры» уже давно требуют делать что-то другое. На рис. 6.29 приведены результаты опыта, в котором они рисовали требуемую фигуру, и им говорили, что изобразить после нее. Хотя больные хорошо понимали задания и могли их повторить, они часто рисовали одно и то же по нескольку раз [59]. Подобная патологическая настойчивость в выполнении начатого действия называется персеверацией.

Персеверации часто сопровождаются несоответствием между словами и поступками. Так, если больного с поражением лобных долей попросить нажимать кнопку левой рукой при включении зеленой лампочки и правой – при зажигании красной, то сначала он несколько раз правильно выполнит задание, а затем будет либо реагировать одной и той же рукой независимо от цвета сигнала, либо разными руками в случайном порядке. Если теперь спросить его, в чем заключается инструкция, он ответит без ошибки, однако откорректировать свои действия не сможет. Создается впечатление, что вербальная команда не передается к двигательным зонам, отвечающим за движения рук. Подобные ошибки иногда наблюдаются и в повседневной жизни, например, когда человек говорит «налево», но поворачивается при этом направо. В экспериментах с обучением тенденция к персеверации проявляется в том, что больной с трудом отличает один из последовательно предъявляемых сигналов от предыдущих. След памяти как будто недостаточно быстро «уступает место» новой информации, т. е. у больных наблюдается усиленное проактивное ингибирование (ср. с. 163 и табл. 6.1).

В тестах с лабиринтами (см. рис. 6.27) они делают гораздо больше ошибок, чем здоровые люди или больные с поражениями других областей головного мозга, в частности продолжают стремиться к цели, несмотря на ошибки или переходят от одной точки к другой по диагонали, что запрещено правилами. В этих случаях они также сознают, что поступают неправильно, однако не могут контролировать свои импульсивные действия.

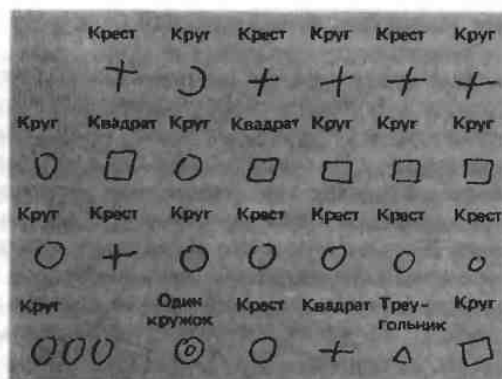


Рис. 6.29. Персеверации при выполнении двигательных задач четырьмя больными с повреждениями лобных долей. Красным показаны рисунки больных, над ними – требования экспериментатора. Первый, второй и четвертый больные страдали опухолями левой лобной доли; третий – абсцессом правой лобной доли [56]

Больные с поражением лобных долей с трудом изменяют поведение в соответствии с внешними обстоятельствами. Поступки их в меньшей степени подчинены сигналам, поступающим из окружающей среды. Если одновременно действуют несколько внешних и внутренних стимулов, таким больным трудно быстро и правильно менять в соответствии с ними свое поведение. Этот вывод подкрепляет высказанное выше (основанное на анатомических связях) предположение об участии префронтальной коры в управлении врожденными поведенческими реакциями с помощью накопленного опыта и в согласовании внешних и внутренних мотиваций.

Психохирургия. При изучении поведения шимпанзе (см. ниже) обнаружено, что животные, приходившие в ярость от совершаемых ошибок, начинали спокойно реагировать на них после перерезки связей между лобной долей и таламусом. Мониц, несколько поспешно применивший эти данные в клинике, произвел в 1940–1950 гг. ряд подобных операций на нейропсихиатрических больных. Такое хирургическое вмешательство, получившее название **префронтальной лоботомии**, или **лейкотомии**, проводилось с целью лечения некоторых психических заболеваний и нестерпимой боли (в последнем случае предполагалось ослабить не сенсорный, а аффективный ее компонент).

Результаты префронтальной лейкотомии были противоречивы, и в настоящее время с распространением эффективных психотропных препаратов эту операцию можно считать устаревшей, т. е. ненужной и неоправданной. Однако она открыла эру **психохирургии** – целенаправленных попыток изменить человеческое поведение путем разрушения или удаления участков мозга. В широком смысле слова сюда же можно отнести электрошок, длительную психотропную химиотерапию и введение в мозг электродов, так как все эти методы могут привести к стойким изменениям мозговой ткани.

Поскольку о работе мозга и функциях его отдельных частей известно очень мало, психохирургия в настоящее время обоснована не столько теоретически, сколько эмпирически. Например, в качестве крайнего средства для

снижения агрессивности применяют **амигдалотомию** (удаление лимбических миндалин), хотя правомочность этой операции вызывает серьезные сомнения в связи с происходящими в ее результате глубокими изменениями личности. Такое вмешательство нельзя применять, не взвесив тщательно все аргументы в каждом конкретном случае. При его назначении должна быть полная уверенность в том, что традиционные методы психиатрического лечения не дают результата, а психохирургическая операция с большой степенью вероятности (судя по накопленным на сегодняшний день данным) принесет больному облегчение, не вызвав при этом глубоких изменений его личности.

Симптомы поражения лобных долей у животных

Систематическое изучение влияния повреждения лобных долей на поведение шимпанзе и других млекопитающих привело к двум главным выводам [13]: во-первых, как и у человека, наблюдается выраженная тенденция к **персеверации**; во-вторых, животные *гораздо хуже выполняют задания с отсроченным подкреплением* (см. ниже).

Тенденция к персеверации продемонстрирована в самых различных экспериментах. Примером служат опыты, в которых животное должно по очереди нажимать на две кнопки в ответ на световые сигналы. Полученные результаты аналогичны описанным выше для человека (рис. 6.29): вместо чередования действий длительное время повторяется первое выбранное движение. *Объясняют такое поведение теми же причинами, что и у людей* (см. выше).

В простейшем опыте с **отсроченным подкреплением** шимпанзе наблюдают за тем, как вознаграждение (скажем, орех) помещают под одну из перевернутых чашек, которые затем отторгивают от животного непрозрачным экраном. Через некоторое время его убирают и обезьяне дают возможность достать орех. В норме шимпанзе легко справляется с этой задачей при минутной отсрочке вознаграждения (т. е. через 1 мин после установки экрана); животные же с повреждениями лобных долей не находят правильного решения даже при отсрочке в 5 с. Здесь можно было бы предположить нарушение кратковременной памяти, однако такая точка зрения не подтвердилась экспериментально. Животное легче справляется с задачей, если в период отсрочки его держать в темноте. Значит, зрительные раздражители, действующие в это время, «вытесняют» информацию о расположении ореха, т. е. речь идет об **усиленном ретроактивном ингибировании** (см. с. 163 и табл. 6.1) и снижении способности сосредотачиваться на главных стимулах. Гипотеза о **повышенной отвлекаемости** животных, подвергнутых префронтальной лоботомии, подтверждается и свойственной им гиперактивностью и гиперреактивностью. Небольшие дозы седативных средств типа барбитуратов, как и содержание в темноте в период отсрочки, улучшают результаты выполнения заданий. Животные, перенесшие префронтальную лоботомию, особенно плохо справляются с тестами,

в которых им предъявляют много стимулов или вариантов выбора.

Все эти данные приводят к гипотезе, согласно которой префронтальная область играет главную роль в **выработке стратегии поведения**. Нарушение этой функции особенно заметно, когда необходимо быстро изменить действие и когда между постановкой задачи и началом ее решения проходит некоторое время, т. е. успевают накопиться раздражители, требующие правильного включения в целостную поведенческую реакцию.

6.7. Литература

Учебники и руководства

1. Andersen P., Andersson S. A. Physiological Basis of the Alpha Rhythm. New York, Appleton-Century-Crofts, 1968.
2. Arkin A. M., Antrobus J. S., Ellmann S. J. (Eds.). The Mind in Sleep Psychology and Psychophysiology. Hillsdale, New Jersey, Lawrence Erlbaum Assoc., 1978.
3. Aschoff J., Daan S., Groos G. A. Vertebrate Circadian Systems. Structure and Physiology, Berlin, Springer, 1982.
4. Birbaumer N., Schmidt R. F. Biologische Psychologie. Berlin-Heidelberg-New York, Springer (in press).
5. Borbély A., Valatx J. L. (Ed.). Sleep Mechanisms. Berlin, Springer, 1984.
6. Brodal A. Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, 3rd ed. New York, London Toronto, Oxford University Press, 1981.
7. Bünning E. Die physiologische Uhr. Circadian Rhythmik und Biochronometrie. 3. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1977.
8. Buser P. A., Rougeul-Buser A. (Eds.). Cerebral Correlates of Conscious Experience, Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier, 1978.
9. Cohen D. B. Sleep and Dreaming: Origins, Nature and Functions. Oxford, Pergamon Press, 1979.
10. Creutzfeldt O. D. Cortex Cerebri. Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde, Berlin, Springer, 1983.
11. Eccles J. C. The Understanding of the Brain. New York, St. Louis, San Francisco, Düsseldorf, McGraw-Hill, 1973.
12. Evarts E. V., Shinoda Y., Wise S. P. Neurophysiological Approaches to Higher Brain Functions, New York, J. Wiley, 1984.
13. Fuster J. M. The Prefrontal Cortex. New York, Raven Press, 1982.
14. Ganten D., Pfaff D. (Ed.). Sleep. Clinical and Experimental Aspects. Berlin, Springer, 1982.
15. Gazzaniga M. S. (Ed.). Neuropsychology. Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 2, New York, London, Plenum Press, 1979.
16. Gazzaniga M. S. The Social Brain. New York, Basic Books, 1985.
17. Geschwind N., Galabarda A. (Eds.). Cerebral Dominance. The Biological Foundations. Harvard, Harvard Univ. Press, 1984.
18. Hoffmann J. Das aktive Gedächtnis. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1983.
19. Hucho F. Einführung in die Neurochemie. Weinheim, Verlag Chemie, 1982.
20. Jovanović U. J. Normal Sleep in Man. Stuttgart, Hippokrates, 1971.
21. Kandel E. R., Schwartz J. H. (Eds.). Principles of Neural Science. 2nd Ed. New York, Elsevier, 1985.
22. Kintsch W. Gedächtnis und Kognition. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1982.
23. Kleitman N. Sleep and Wakefulness. Chicago, University Press, 1963, revised ed. 1972.
24. Kleist K. Gehirnpathologie. Leipzig, J. A. Barth, 1934.
25. Lutzenberger W., Elbert Th., Rockstroh B., Birbaumer N. Das EEG. Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen, Berlin, Springer, 1985.
26. Marler P., Terrace H. S. (Ed.). The Biology of Learning. Berlin, Springer, 1984.
27. Mendelson W. B., Gillin J. Ch., Wyatt R. J. Human Sleep and its Disorders. New York and London, Plenum Press, 1977.
28. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain, Boston, Little, Brown and Company, 1954.
29. Penfield W., Roberts L. Speech and Brain Mechanisms. Princeton/N.J., Princeton University Press, 1959.
30. Poeck K. Neurologie, 6. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1982.
31. Popper K., Eccles J. C. The Self and its Brain. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1978.
32. Rechtschaffen A., Kales A. (Eds.). A manual of Standardized Terminology. Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington (D.C.). Publ. Health Service, U.S. Government Printing Office, 1968.
33. Rodforn P. H., Campbell I. C., Davies J. A., Martin K. F. (Eds.). Circadian Rhythms in the Central Nervous System. Weinheim, VCH, 1985.
34. Reinvang I. Aphasia and Brain Organization. New York, Plenum Press, 1985.
35. Rockstroh B., Elbert Th., Birbaumer N., Lutzenberger W. Slow Brain Potentials and Behavior. München, Urban & Schwarzenberg, 1982.
36. Rohrer H. Die Arbeitsweise des Gehirns und die psychischen Vorgänge. München, Barth, 1967.
37. Rosenzweig M. R., Leimann A. L., Physiological Psychology. Lexington, Mass., D. C. Heath, 1982.
38. Schmitt F. O., Worden F. G. (Eds.). The Neurosciences, Third Study Program. Cambridge/Mass. and London. The MIT press, 1974.
39. Springer S. P., Deutsch G. Left Brain, Right Brain, 2nd Ed. New York, Freeman, 1985.
40. Stöhr M., Dichgans J., Diener H. C., Büttner U. W. Evozierte Potentiale. Berlin, Springer, 1982.
41. Werth R. Bewußtsein. Psychologische, neurobiologische und wissenschaftstheoretische Aspekte. Berlin, Springer, 1983.
42. Wever R. A. The Circadian System of Man. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1979.
43. Woody C. D. Memory, Learning, and Higher Function. A Cellular View. Berlin, Springer, 1982.
44. Zülch K. J., Creutzfeldt O., Galbraith G. C. (Eds.). Cerebral Localization. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1975.

Оригинальные статьи и обзоры

45. Creutzfeldt O. The neuronal generation of the EEG. In: Handbook of Electroencephalography and Clinical Neuropsychology, 2/C (A. Remond). Amsterdam. Elsevier Scientific Publishing, 1974.
46. Dement W., Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body mobility and dreaming. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 9, 673-690, 1957.
47. Diamond I. T. The subdivision of neocortex. A proposal to revise the traditional view of sensory, motor and association areas. In: Progress in Psychobiology and Physiological Psychology, ed. J. Sprague and A. N. Epstein, Vol. 8, pp. 1-44, New York, Academic Press, 1979.
48. Ervin F. R., Anders T. R. Normal and pathological memory: data and a conceptual scheme. In: The neurosciences,

- Second Study Program (Hrsg. F.O. Schmitt), p. 163, New York, Rockefeller University Press, 1970.
49. Gould J. L. The biology of learning. *Ann. Rev. Psychol.*, **37**, 163–193 (1986).
 50. Ingvor D. H. Functional landscapes of the dominant hemisphere. *Brain Research*, **107**, 181 (1976).
 51. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep–waking cycle. *Ergebn. Physiol.*, **64**, 166 (1972).
 52. Kleist K. Die Lokalisation im Grosshirn und ihre Entwicklung. *Psychiat. Neurol.*, **137**, 289–309 (1959).
 53. Küpfmüller K. Grundlagen der Informationstheorie und Kybernetik. In: *Physiologie des Menschen* (Eds. O.H. Gauer, K. Kramer, R. Jung), 2. Aufl. Band 10, S. 209, München, Berlin, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1974.
 54. Lashley K. S. In search of the engram. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **4**, 454–482, 1950.
 55. Loomis A. L., Harvey E. N., Hobart G. Electrical potentials of the Human brain. *J. exp. Psychol.*, **19**, 249–279 (1936).
 56. Luria A. R. The functional organization of the brain. In: *Physiological Psychology. Readings from SCIENTIFIC AMERICAN*, p. 406. San Francisco, Freeman, 1971.
 57. Milner B. Memory and the medial temporal regions of the brain. In: *Biology of Memory* (Eds. K.H. Pribram, D.E. Broadbent), p. 29, New York and London, Academic Press, 1970.
 58. Pakkenberg H. The number of nerve cells in the cerebral cortex of man. *J. comp. Neurol.*, **128**, 17 (1966).
 59. Pappenheimer J. R., Koski G., Fencel V., Karnovsky M. L., Krueger J. Extraction of Sleep-Promoting Factor S From Cerebrospinal Fluid and From Brains of Sleep-Deprived Animals. *J. Neurophysiol.*, **38**, 1299 (1975).
 60. Roffwarg H. P., Muzio J. N., Dement W. C. Ontogenetic development of the human sleep–dream cycle. *Science*, **152**, 604 (1966).
 61. Snyder F., Scott J. The psychophysiology of sleep. In: *Handbook of Psychophysiology* (Eds. N. S. Greenfield, R. A. Sternbach). New York, Holt, 1972.
 62. Sperry R. A modified concept of consciousness. *Physiol. Rev.*, **76**, 532 (1969).
 63. Waugh N. C., Norman D. A. Primary memory. *Psychol. Rev.*, **72**, 89–104 (1965).
 64. Woody C. D. Understanding the cellular basis of memory and learning. *Ann. Rev. Psychol.*, **37**, 433–493 (1986).

Глава 7

НЕРВНАЯ СИСТЕМА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ТЕОРИИ ИНФОРМАЦИИ

М. Циммерман

Между нервной системой и созданными человеком системами связи существует функциональное сходство—в частности, можно провести аналогию между нервным волокном и проводом, по которому передается информация. Именно поэтому ряд авторов подходил к изучению нервной системы с позиций инженеров-связистов, опираясь главным образом на теорию информации [6, 7, 8, 10]. Сочетание ее с теорией управления (гл. 15) образует научную дисциплину, называемую «кибернетикой» [1, 2, 3, 5, 9]. В этой главе сначала рассмотрены основы теории информации и способы измерения последней. Затем изложенные принципы иллюстрируются примерами из нейрофизиологии и психофизики; в частности, количественно описываются возможности и ограничения процесса передачи информации в живых системах.

7.1. Введение в теорию информации

Теория информации дает возможность измерить количество информации в некоем сообщении и охарактеризовать системы ее передачи [5, 11, 14, 15]. Любая такая система состоит из следующих компонентов (рис. 7.1): источника информации, передатчика, канала передачи, приемника и пользователя. Нужно учесть еще источник помех, влияющий, в частности, на передачу по каналу связи. Эта основная концепция применима во всех случаях передачи информации—как в искусственных, так и в биологических системах. На рис. 7.1 под каждым изображенным компонентом системы приводятся соответствующие примеры из техники (вербальная передача по телексу или по телефону) и нейрофизиологии.

В нейрофизиологии характеристики информации включают, например, качество, интенсивность, местоположение, протяженность и длительность стимула, действующего на сенсорный орган. Они передаются по нервному волокну в виде последовательности потенциалов действия (нервных импульсов).

Информация: символы и кодирование. Сообщения составляются и передаются с помощью символов (букв, чисел, сигналов азбуки Морзе и т. д.), которые отбираются в определенных сочетаниях источником информации (рис. 7.1). Сравнительно немногих букв достаточно для получения множества слов и предложений, с помощью которых мы обмениваемся

вербальной (словесной) информацией. Как правило, символы, поступающие от источника информации, кодируются в передатчике, т.е. преобразуются в другие, более удобные для передачи по используемому каналу связи (например, в модулированные по частоте электромагнитные волны в радиовещании, в последовательности потенциалов действия в нервной системе). Кодирование заключается в установлении однозначного соответствия между символами двух наборов. В качестве примера можно сравнить буквы алфавита и азбуки Морзе (рис. 7.2) или преобразование давления на кожу в частоту разрядов механорецептора (см. рис. 7.5, рецептор МА). В приемнике передаваемая информация декодируется и поступает к пользователю в своем первоначальном виде. Одна из задач теории информации—разработка кодов, оптимальных для передачи данных по конкретному каналу и сводящих к минимуму информационные потери, вызываемые помехами.

Измерение количества информации

В теории информации сам этот термин применяется именно к **измеримой**, описываемой математически стороне сообщения [6, 7, 8]. Например, когда вы бросаете игральную кость, выпадает одно из шести равновероятных чисел. Вероятность выпадения каждого из них составляет: $p = 1/6$. Таким образом, при каждом броске игрок устраняет одно и то же количество неопределенности, т.е. у каждого броска одинаковое измеримое информационное содержание. Обобщая, можно сказать, что *информация—это выраженное количественно уменьшение неопределенности в знаниях о событии*.

Следовательно, чем необычнее некоторое событие, т.е. чем меньше его вероятность p , тем больше уменьшается неопределенность, когда оно происходит. Поэтому информационное содержание (I) удобно выражать как величину, обратную этой вероятности: $I = 1/p$. Имеет смысл также условиться, что, когда событие точно произойдет (т.е. его вероятность $p = 1$), его информационное содержание $I = 0$. Соответственно, измеримое информационное содержание I сообщения определяется следующим образом:

$$I = \log_2 \frac{1}{p} = \lg \frac{1}{p}. \quad (1)$$

В этой формуле $\lg$ означает двоичный логарифм, т.е. логарифм по основанию 2 ($\lg = \log_2$).



Рис. 7.1. Основные понятия теории информации (вверху) с примерами элементов информационной цепи в технических и биологических системах

A ---	S ...
B ----	O ----
C ----	S ...
D ---	
E .	
F ----	
G ----	
H ----	

Рис. 7.2. Фрагмент азбуки Морзе как пример кода. Буквы алфавита представлены здесь сочетаниями коротких (точки) и длинных (тире) символов. Их можно передавать разными техническими способами — световыми, звуковыми, электрическими импульсами разной длительности. Справа: запись азбукой Морзе сигнала бедствия на море (SOS)

Вычислим теперь информационное содержание каждого броска игральной кости: $I = \lg 1/(1/6) = \lg 6 = 2,58$ бит. Что такое «бит», мы рассмотрим ниже.

Поскольку у карманных калькуляторов обычно нет программы для вычисления двоичного логарифма, можно использовать следующую формулу перевода:

$$\lg n = \log_{10} n / \log_{10} 2 = 3,32 \log_{10} n.$$

Вообще говоря, вероятность появления каждого из множества n возможных символов (или состояний источника информации) составляет $p = 1/n$. Следовательно, уравнение (1) можно преобразовать к виду

$$I = \lg n. \quad (2)$$

Иными словами, информационное содержание I — это двоичный логарифм числа n всех символов или возможных состояний источника информации. Ниже мы применим такое соотношение к нейрофизиологии (с. 173 и далее).

Символы с неодинаковой вероятностью появления. При выводе уравнения (2) упрощенно допускалось, что все n состояний источника информации равновероятны: $p = 1/n$. Это верно, например, при бросании игральной кости. Однако обычно отдельные символы или состояния источника информации не равновероятны. Например, в текстах на английском языке буква «е» встречается чаще прочих, а буква «z» — сравнительно редко. Хотя такая неодинаковая вероятность сигналов — наиболее распространенный случай, мы не будем его рассматривать для простоты изложения.

В приведенном выше количественном определении информации никак не оговаривается ее *значимость* для пользователя. Например, при игре в кости разные выпадающие числа воспринимаются игроком отнюдь не одинаково: все зависит от характера игры, ее правил, предыдущего результата, результатов других игроков и т. п. Эти аспекты, называемые *семантическими*, теорией информации игнорируются.

Двоичные и недвоичные символы; бит. В простейшем случае информацию можно передавать с помощью всего двух символов, в так называемой **двоичной системе** (например, нулями и единицами). При этом источник информации реализует *о выборе между двумя альтернативами* (например, «да»/«нет»). Двоичные системы особенно удобны с точки зрения технической реализации (свет/темнота, включено/выключено, сильное/слабое магнитное поле и т. д.). В этом одна из причин выбора в качестве элементарной единицы информации информационного содержания двоичного символа: $I = \lg 2 = 1$. Количество информации, передаваемое одним двоичным символом, называется **одним битом**.

Бит — это очень мало информации. Если в такой системе требуется передать достаточно длинные сообщения, слова нужно составлять, объединяя по несколько символов. Длина слова (число в нем двоичных символов) непосредственно выражает количество информации в битах. Число слов, которые можно образовать из двух двоичных символов, равно $2^2 = 4$: 00, 01, 10, 11. Из трех символов составляются $2^3 = 8$ слов-комбинаций: 000, 001,

010, 011, 100, 101, 110, 111. Если в слове m двоичных символов, получается $n = 2^m$ таких сочетаний. Другими словами, в этом случае можно послать $n = 2^m$ различных сигналов с информационным содержанием в m бит у каждого.

Предложенное выше определение информационного содержания не зависит от природы используемых в качестве носителя символов: любой их набор можно представить в виде двоичного кода. Для однозначного соответствия между n различных символов и обозначающими их двоичными словами длина последних должна составлять в среднем $m = \lg n$ двоичных символов. Попробуйте придумать примеры, иллюстрирующие это положение; предложите, в частности, двоичный код для букв от А до З или чисел от 1 до 16.

Когда произвольный символ заменен двоичным словом, можно сказать, что их информационное содержание (в битах) одинаково, поэтому в среднем у любого символа из n оно определяется формулой $I = \lg n$. Перед нами уравнение (2), выведенное выше из определения информационного содержания.

Разбирая основные понятия теории информации, мы значительно упростили вопрос, в частности, допустив равную вероятность появления любого символа из их множества. Более подробное и строгое изложение теории информации можно найти в специальной литературе.

Избыточность. При кодировании, передаче и декодировании могут возникать помехи (рис. 7.1). Например, наводки от электросети иногда проявляются при записи на магнитную ленту в виде гудения частотой 50 или 60 Гц; телефонные сигналы ослабляются из-за повреждения изоляции кабеля, а телевизионное изображение искажается, если сигнал от удаленного передатчика слишком слаб. В таких случаях некоторое количество информации теряется. В технике способы защиты информации от помех основаны на концепции **избыточности**. В качестве иллюстрации этого понятия рассмотрим пример из области лингвистики. Попробуйте расшифровать следующее неполное предложение (пропущенные буквы в нем заменены точками):

И..орм.ц.н... с.е.ж.а.е с.об.е.и. из.е.и.о

Смысл понятен, хотя не хватает 49% букв. Иными словами, в тексте больше символов, чем необходимо для передачи содержания. Это и называют избыточностью; она измеряется в битах.

Исходя из частоты появления в словах каждой из 26 букв английского алфавита, можно показать, что среднее информационное содержание буквы не превышает 1,5 бит. Теоретически, если не учитывать разной вероятности появления букв, оно составило бы $\lg 26 = 4,7$ бит, поэтому в данном случае средняя избыточность равна $4,7 \text{ бит} - 1,5 \text{ бит} = 3,2 \text{ бит}$ на букву.

На первый взгляд такое количество символов кажется расточительным, однако преимущества его становятся очевидными, когда на канал передачи

воздействуют помехи, например при плохой телефонной связи, глушении радиоприема или в случае неразборчивого почерка: избыточность языка обеспечивает понимание смысла текста даже при частичной идентификации символов. Теория информации количественно объясняет следующий факт: *чем избыточнее кодирование, тем сильнее защищено от помех передаваемое сообщение*. К простым способам введения избыточности относятся передача сигналов по множеству параллельных каналов, передача каждого символа несколько раз подряд, добавление контрольных «битов четности» к сигналу, записанному в двоичном коде. В нервной системе также используется принцип избыточности.

7.2. Теория информации в сенсорной физиологии

Применим теперь рассмотренную выше концепцию (рис. 7.1) к передаче информации в нервной системе [5, 11, 14, 15]. Возьмем для примера рецептор с его афферентным волокном. В этом случае информация кодируется **последовательностью нервных импульсов** и в таком виде передается. Ее источник (рис. 7.1) — внешние стимулы, передатчики — рецепторные клетки сенсорного органа, канал передачи — нервные волокна, приемник — группа центральных нейронов, а пользователь — ЦНС в целом.

Единицы информации здесь — количественные параметры стимулов (например, давление на кожу, местоположение раздражителя на периферической сенсорной поверхности, длина световых или звуковых волн). Во многих рецепторах интенсивность стимула кодируется средней частотой импульсации нейрона. Такой способ аналогичен **частотной модуляции**, используемой в системах связи, и известен в любой сенсорной модальности. Мышечные веретена, кожные рецепторы давления, хеморецепторы языка и фоторецепторы сетчатки — все они сигнализируют об интенсивности соответствующего им стимула средней частотой импульсации своих нервных волокон. *Частота нейронной импульсации — универсальный носитель информации*.

Поскольку афферентные волокна сенсорных рецепторов обычно соединяются со специфическими ассоциативными нейронными системами в ЦНС, информация, передаваемая последовательностью импульсов, однозначно и адекватно интерпретируется. Например, афференты Ia оканчиваются на гомонимных мотонейронах, афференты механорецепторов проецируются в постцентральную извилину, где образуют «карту» поверхности тела, а терморецепторы передают сигналы в центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе.

Передача информации идеальным рецептором. Каким образом импульсация рецептора приобрета-

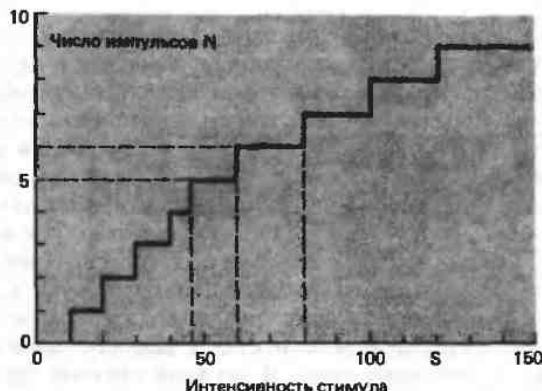


Рис. 7.3. Кодирование интенсивности стимула (S) нервными импульсами. Когда на рецептор действует адекватный стимул определенной длительности, в афферентном волокне генерируется целое число (N) потенциалов действия (ось ординат). Поэтому график зависимости реакции от интенсивности стимула (ось абсцисс) представляет собой ступенчатую линию

ет различные состояния, информационное содержание которых можно измерить? Рассмотрим кодирование интенсивности стимула. Если бы рецептор реагировал на стимул только двумя способами: генерируя либо один импульс, либо ни одного, он мог бы информировать только о двух уровнях интенсивности раздражения. Отсутствие потенциала действия означало бы, что она ниже порогового уровня, его наличие — надпороговую величину. Теоретически, если стимул может вызвать в афферентном волокне максимум N импульсов, то соответствующий рецептор способен сообщить счетчику импульсов в ЦНС о (N + 1) разных уровнях интенсивности.

Это положение иллюстрируется рис. 7.3. Поскольку число импульсов (N) в афферентном волокне должно быть целым, график зависимости N от интенсивности стимуляции (S) ступенчатый. В случае идеального рецептора, реагирующего на постоянно действующий стимул импульсацией неизменной частоты, общее число импульсов (N) равно произведению их частоты (f) на время наблюдения (t): $N = ft$. Тогда максимальное количество уровней интенсивности, кодируемых разрядами рецептора, составит

$$N + 1 = f_m t + 1, \quad (3)$$

где f_m — максимальная частота его импульсации. Если рецептор обладает спонтанной активностью (т. е. генерирует потенциалы действия в отсутствие внешнего стимула) с частотой f_0 , то в уравнении (3) и всех последующих формулах величину f_m нужно заменить на $f_m - f_0$.

Набор символов для кодирования определяется здесь числом различных частот импульсации в

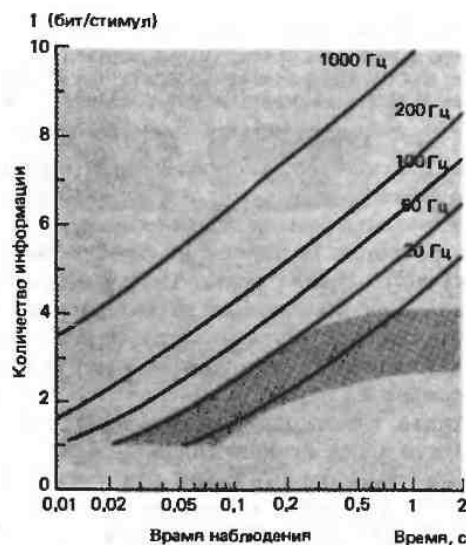


Рис. 7.4. Зависимость количества информации (I, ось ординат) идеального рецептора от времени наблюдения (t, ось абсцисс). Параметр, отличающий приведенные кривые друг от друга, — максимальная частота импульсации рецептора (f_m), рассчитанная по уравнению (4). Область, закрашенная красным, соответствует количеству информации, определенному экспериментально для механорецепторов кожи (на основе собственных наблюдений автора за МА-рецепторами кошки и по данным [14, 15])

афферентном волокне. Значит, в примере на рис. 7.3 информационное содержание равно $I = \lg(N + 1) = \lg 10 = 3,3$ бит. Вообще говоря, у рецептора с зависимостью импульсации от интенсивности по f_m можно оценить информационное содержание сообщений об интенсивности стимула [11]:

$$I = \lg(f_m t + 1). \quad (4)$$

Обратимся к рис. 7.4. Очевидно, информационное содержание (I) увеличивается с ростом как f_m , так и t; f_m — неизменная характеристика рецептора; удлиняя период наблюдения или измерения t, можно увеличить информационное содержание в зависимости от интенсивности продолжительно действующего постоянного стимула. Однако практически период, затрачиваемый на оценку афферентной импульсации, видимо, ограничен «постоянной времени» ЦНС. Исходя из результатов, полученных при исследовании реальных рецепторов [15] и в психофизических экспериментах [13], можно оценить предел, до которого при увеличении времени наблюдения t возрастает информационное содержание сообщения об интенсивности стимула (см. ниже).

Передача информации в реальном рецепторе. До сих пор рассматривался идеальный рецептор, реаги-

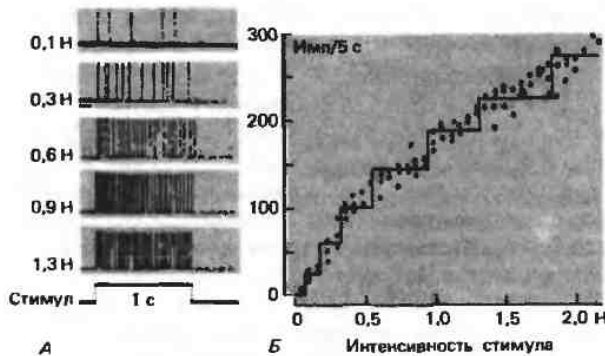


Рис. 7.5. Шум при кодировании в реальном рецепторе. А. Запись импульсации МА-рецептора в подушечке кошачьей лапы в ответ на стимулы длительностью 1 с (их интенсивность указана в ньютонах). Б. Зависимость частоты импульсации (ось ординат), записанной несколько раз, от интенсивности стимула (ось абсцисс). Ступенчатая линия, проведенная через случайно разбросанные экспериментальные точки, приближенно показывает уровни интенсивности раздражения, различимые по импульсации рецептора

рующий на стимул постоянной интенсивности импульсацией с постоянной частотой. Реальные биологические рецепторы ведут себя иначе.

Экспериментально показано, что при неоднократном раздражении с одной и той же интенсивностью частота импульсации рецептора неодинакова. На рис. 7.5 носителем информации об «интенсивности стимула» служит частота разрядов МА-рецептора. Разброс точек на графике говорит о ее стохастических (случайных) флуктуациях, причина которых непонятна. В технике такие флуктуации обычно называют **шумом**. Он всегда снижает способность канала связи передавать информацию, выступая в роли источника помех (рис. 7.1)

Чтобы количественно оценить потери информации из-за шума в процессе кодирования, рассмотрим измеренные в экспериментах соотношения, представленные на рис. 7.5, Б. Каждая точка на графике соответствует одному замеру (как на рис. 7.5, А), однако при времени наблюдения 5 с. Число различных состояний рецептора можно оценить, проведя через полученные точки ступенчатую линию; всего таких ступеней восемь (первая соответствует нулевому количеству импульсов), так что количество передаваемой информации об интенсивности составляет $\lg 8 = 3$ бит на стимул.

Основания для такого графического способа определения информационного содержания следующие. Две разные интенсивности стимула надежно различимы только тогда, когда число импульсов, связанное с одной из них (ось ординат на рис. 7.5, Б), не такое, как при другой. «Наихудший случай», соответствующий минимальной разрешающей способности, — ступенчатая линия с максимальной высотой ступеней, построенная по множеству экспериментальных точек.

Если бы рассматриваемый рецептор работал как **идеальный частотный модулятор** (идеальный рецептор без шума), то в условиях эксперимента, иллюстрируемого рис. 7.5, Б, можно было бы различить примерно 300 уровней интенсивности стимула с информационным содержанием 8,2 бит/стимул (уравнение 4). Однако из-за шума теряется 8,2 бит — 3 бит = 5,2 бит.

Наибольшие количества информации, приходящиеся на стимул в случае рецепторов, известны для мышечных веретен: первичные (Ia) окончания передают до 4,8 бит на стимул длительностью 1 с, а вторичные (II) — 6,3 бит.

Отклонения от свойств идеального рецептора проявляются также тогда, когда варьирует время наблюдения t . По мере его увеличения информационное содержание идеального рецептора непрерывно увеличивается, что иллюстрируют кривые на рис. 7.4, соответствующие уравнению (4). Однако у реального рецептора оно не может расти бесконечно [15]. Например, в экспериментах у кожных МА-рецепторов оно достигает максимума (3 бит/стимул) примерно за 1 с. Таким образом, хотя многие рецепторы способны посылать импульсы с частотой в несколько сотен Гц, они, очевидно, работают не лучше идеального рецептора с максимальной частотой разрядов порядка 10 Гц.

Избыточность в нервной системе. Один из эффективных способов использования избыточности для защиты от шума — **параллельная передача информации по двум или более каналам**. Такая возможность реализуется в нервной системе. На периферии плотность распределения рецепторов обычно столь высока, что даже точечные стимулы возбуждают несколько нервных волокон. Количество информации, передаваемой совокупной импульсацией всех возбужденных волокон больше, чем в случае одиночного волокна, поскольку относительный уровень шума, т.е. относительные стохастические флуктуации частоты разрядов, ниже при увеличении последней [12, 13]. В целом, **избыточность за счет передачи информации по параллельным волокнам компенсирует помехи (шум) кодирования в рецепторе**.

Фактическая эффективность такой параллельной передачи информации определяется характером ее центральной обработки. Например, можно предположить, что оценка интенсивности стимула основана на простой суммации активности всех возбужденных им афферентных волокон. Тогда получаемая информация рассчитывается по изменчивости суммарной импульсации способом, иллюстрируемым рис. 7.5, Б. В процессе суммации общее число импульсов растет приблизительно линейно с увеличением числа афферентных волокон, хотя параллельно происходит и небольшое усиление изменчивости импульсации (шума), т.е. расширение полосы неопределенности, занимаемой точками на рис. 7.5, Б. Тем не менее через них можно провести линию с большим числом ступеней. Значит, информационное содержание суммарной импульсации больше, чем у разрядов одиночного афферентного волокна.

Избыточность обеспечивается и параллельной передачей в центральной нервной системе. Однако здесь появляются новые факторы. Из-за конвергенции и дивергенции в синаптических «распределительных станциях» параллельные каналы могут оказаться соединенными друг с другом. Теория информации говорит, что по сравнению с передачей по простым параллельным каналам такая организация связи дает дополнительную избыточность.

Однако в этих условиях происходила бы широкомасштабная диффузия возбуждения в ЦНС (см. гл. 8), а следовательно, потеря информации относительно места действия стимула. Для противодействия такому снижению пространственной разрешающей способности при центральном картировании раздражителя, вероятно, используется латеральное торможение (см. гл. 8, рис. 8.7). В более общем смысле можно рассматривать его как механизм адаптации центральной обработки информации к различным задачам. В зависимости от степени латерального торможения карта периферии, формирующаяся в ЦНС, будет сохранять больше информации либо об интенсивности стимула, либо о его местоположении.

7.3. Измерение информации в психологии

Количественные оценки информации используются и в экспериментальной психологии, особенно в психофизике (см. гл. 8) [4, 12, 13]. Здесь мы приведем несколько примеров такого применения теории информации, обратив особое внимание на связь между нейрофизиологическими и психофизическими данными. В психофизических экспериментах испытуемый субъективно оценивает интенсивность стимула (например, направленного в глаза света или давления на кожу) и выражает ее условно — в баллах и т. п. (см. гл. 8 и 10, рис. 8.14). Когда такие оценки даются многократно и откладываются на графике в зависимости от объективно измеренной интенсивности стимуляции, получается линия, подобная приведенной на рис. 7.5, Б, с ординатами, соответствующими не импульсации рецептора, а субъективным ощущениям. По полученным точкам можно определить информационное содержание, хотя в психофизическом эксперименте речь идет об информации на уровне сознательного восприятия. Например, когда испытуемого просили оценить интенсивность давления на кожу, информационное содержание составило примерно 3 бит/стимул. Эта величина почти совпадает с полученной для одиночного рецептора давления (см. рис. 7.5, Б).

Если на участок кожи кисти площадью 1 см^2 оказывается механическое давление, возбуждается примерно 20 афферентных волокон, отходящих от медленно адаптирующихся (МА-) рецепторов. При такой стимуляции в психофизическом эксперименте можно сознательно выделить примерно 3 бит информации относительно интенсивности раздражения. Очевидно, что в рамках субъективного восприятия оценивается лишь малая часть информации, передаваемой афферентными волокнами. В данном кон-

кретном случае остальная (неиспользованная) нейронная информация должна считаться избыточной.

При интерпретации подобных результатов следует учитывать, что общая импульсация возбужденных волокон от МА-рецепторов несет информацию и о размерах, форме, местоположении и характере поверхности раздражителя, давящего на кожу. Все эти показатели могут оцениваться сознательно или бессознательно и измеряться в психофизических экспериментах. Изучение способности испытуемого различать местоположение тактильного стимула на поверхности тела привело к выделению более 200 разных участков поверхности кожи. Следовательно, психофизическая информация о месте раздражения равна примерно 8 бит ($\lg 256$) на стимул. В других экспериментах, последовательно предъявляя два стимула, определяют наименьшую разницу в интенсивности, воспринимаемую испытуемым. В подобных психофизических опытах с холодной стимуляцией кожи обнаружен порог различения температур, составляющий $0,05^\circ\text{C}$ [13]. Сопоставление психофизических и нейрофизиологических данных о холодных стимулах показало, что для их субъективного различия нужна информация, содержащаяся в суммарной импульсации всех афферентных волокон от холодных рецепторов (см. рис. 9.13) раздражаемого участка кожи. В данном случае восприятие требует оценки всей поступающей нейронной информации.

Нейронный и психофизический потоки информации. Рассмотрим теперь, как общая сенсорно-нейрофизиологическая информация соотносится с психофизической. Эффективность наших систем передачи информации характеризуется **максимальным потоком информации** (бит/с), или, иначе, пропускной способностью канала. Например, **пропускную способность** механорецептора (см. рис. 7.5) определяют экспериментально, постепенно повышая частоту повторения стимулов при одновременном сокращении их длительности. Для длительности стимулов менее 1 с информационное содержание каждого из них уменьшается (см. рис. 7.4), однако, поскольку в единицу времени их число возрастает, в целом поток информации увеличивается. В табл. 7.1 представлены пропускные способности всех рецепторов в различных сенсорных органах, рассчитанные по общему числу афферентных волокон и пропускной способности каждого из них. Здесь же приведены соответствующие данные по психофизической пропускной способности, т. е. по максимальному потоку информации на уровне сознательного восприятия. В последнем случае оценки для зрительной системы основаны на чтении текста, а для слуховой — на восприятии устной речи.

Как мы знаем из собственного опыта, все сознательное внимание можно направить в каждый дан-

Таблица 7.1. Сравнение нейронного потока информации и потока информации при сознательном восприятии для пяти сенсорных систем. *Слева* приводятся оценочные количества их рецепторов и афферентов, а также максимальные суммарные потоки информации в них (пропускные способности канала передачи); *справа* — соответствующие значения максимального потока информации на уровне сознания, т.е. пропускная способность, вычисленная по данным психофизических экспериментов; очень приблизительные оценки сопровождаются знаком (?)

Сенсорная система	Число рецепторов	Число афферентов	Суммарная пропускная способность, бит/с	ЦНС	Пропускная способность психофизического канала, бит/с
Глаза	$2 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^6$	10^7	Обработка в ЦНС	40
Уши	$3 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^4$	10^5		30
Кожа	10^7	10^6	10^6		5
Вкус	$3 \cdot 10^7$	10^3	10^3		1 (?)
Запах	$7 \cdot 10^7$	10^5	10^5		1 (?)

ный момент только на один сенсорный орган. Поэтому мгновенный осознаваемый поток информации никогда не превышает одной из указанных справа в таблице величин. Следовательно, максимальное его значение при сознательном сенсорном восприятии равно 40 бит/с, что на много порядков меньше, чем на уровне рецепторов (табл. 7.1, слева). Значит, то, что мы воспринимаем в любой момент времени, — лишь крошечная доля проходящего на наши сенсорные органы потока информации об окружающем мире.

7.4. Литература

Учебники и руководства

1. *Erismann T.H.* Grundprobleme der Kybernetik. Berlin — Heidelberg — New York, Springer, 1972.
2. *Flechtner H.-J.* Grundbegriffe der Kybernetik. Eine Einführung. Stuttgart, Wissenschaftl. Verl. Ges., 1966.
3. *Frank H.* Kybernetik, Brücke zwischen den Wissenschaften. Frankfurt, Umschau — Verlag, 1970.
4. *Garner V.R.* Uncertainty and Structure as Psychological Concepts. New York, John Wiley, 1962.
5. *Keidel W.D.* Einführung in die biologische Kybernetik. Darmstadt. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, 1985.
6. *Sampson J. R.* Adaptive Information Processing, An Introductory Survey. Heidelberg, Springer, 1976.
7. *Pierce J. R.* An Introduction to Information Theory. Symbols, Signals and Noise. Mineola, N. Y., Dover Pubns. Inc., 1980.
8. *Reza F. M.* An Introduction to Information Theory, New York, McGraw — Hill, 1961.
9. *Shannon C. E., Weaver W.* The Mathematical Theory of Communication. Urbana. The University of Illinois Press, 1949.
10. *Wiener N.* Cybernetics. Paris, New York, Freymann, 1948.

Оригинальные статьи и обзоры

11. *Grüsser O.-J.* Informationstheorie und die Signalverarbeitung in den Sinnesorganen und im Nervensystem. Naturwissenschaften, **59**, 436 (1972).
12. *Darian-Smith I.* The sense of touch: performance and peripheral neural processes. In: Handbook of Physiology, Sect. 1. The Nervous System (Eds. *Brookhart J. D., Mountcastle V. B.*), p. 739. Baltimore, William & Wilkins, 1984.
13. *Darian-Smith I.* Thermal sensibility. In: Handbook of Physiology, Sect. 1: The Nervous System (Eds. *Brookhart J. D., Mountcastle V. B.*), p. 879. Baltimore, William & Wilkins, 1984.
14. *Walloe L.* On the transmission of information through sensory neurons, Biophys. J., **10**, 745 (1970).
15. *Werner G., Mountcastle V. B.* Neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents: stimulus — response relations, Weber functions and information transmission. J. J. Neurophysiol., **28**, 359 (1965).

ОБЩАЯ И СПЕЦИАЛЬНАЯ СЕНСОРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Глава 8

ОБЩАЯ СЕНСОРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Х. Хандверкер

8.1. Предмет изучения общей сенсорной физиологии

Та ветвь сенсорной физиологии, которая называется «общей», изучает общие принципы, лежащие в основе сенсорных способностей, т.е. работы отдельных сенсорных систем и их результата—субъективного восприятия человека. Два этих аспекта требуют разных стратегий исследования. Мы говорим об объективной сенсорной физиологии, когда анализируются физические и химические параметры работы сенсорных систем. Если же психологически методами изучается субъективное восприятие человека, а полученные результаты используются для описания сенсорных функций, речь идет о субъективной сенсорной физиологии.

Объективная и субъективная сенсорная физиология

Из всего множества факторов окружающей среды, воздействующих на наш организм, некоторые (далеко не все) улавливаются сенсорными органами. Такие факторы называют **сенсорными стимулами**. Под их влиянием рецепторные клетки генерируют потенциалы, которые активируют афферентные нервные волокна. Импульсация многих афферентов проводится к сенсорным центрам в мозгу, где производится обработка информации. Эту цепь физико-химических событий можно исследовать методами, используемыми и в случае других физиологических процессов. Здесь речь идет об **объективной сенсорной физиологии**. Поскольку сенсорные органы человека и животных устроены сходным образом, можно сформулировать некоторые ее общие правила.

Сенсорный стимул часто приводит к возникновению субъективного ощущения. Например, электромагнитные колебания с длиной волны 400 нм вызывают ощущение «голубого цвета».

Описывая его, человек говорит: «Я вижу голубое пространство». Обычно мы сразу же пытаемся интерпретировать наши ощущения на основе предшествовавшего опыта, т.е. преобразуем их в **восприятие**. Ощущение «Я вижу голубое пространство» может соответствовать восприятию «небо». Влияние опыта на восприятие может сказываться еще сильнее: метеоролог увидит в небе не просто белые пятна, а слоисто-кучевые облака, иллюстратор детских книг — овец на синей лужайке. На восприятие могут влиять и многие психологические факторы, например настроение. Свое восприятие мы осознаем непосредственно (без помощи измерительных приборов), т.е. совершенно иным образом, нежели рецепторные потенциалы и потенциалы действия, регистрируемые методами объективной сенсорной физиологии. Пытаясь на основе субъективных ощущений и восприятий разобраться в работе сенсорных органов, мы вступаем в область **субъективной сенсорной физиологии**.

«Загадочная картинка» (рис. 8.1)—хорошая иллюстрация того факта, что восприятие не просто фотографическое отображение окружающего сенсорными органами. Изображенный объект может восприниматься как голова либо зайца, либо утки. Если смотреть на картинку некоторое время, два эти восприятия будут чередоваться, хотя никаких изменений в информации, поступающей от глаз, не происходит. Кроме того, мы не можем одновременно увидеть и зайца, и утку, даже зная, что изображение «двузначно». Очевидно, у восприятия есть определенная структура, обеспечивающая однозначную интерпретацию увиденного с помощью активных интегративных процессов, протекающих в мозгу [6]. Начиная с прошлого века, физиологи, изучавшие сенсорные органы, старались главным образом установить количественные соотношения между интенсивностью стимула и силой субъективного ощущения. Этот подход, называемый **психофизикой** (см. с. 188 и далее), применяется как в сенсорной

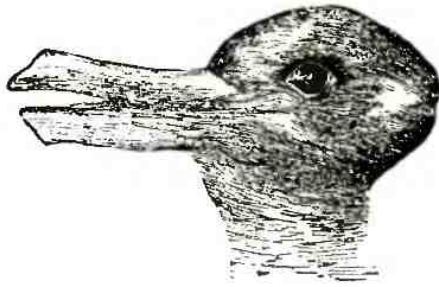


Рис. 8.1. «Зайцеутка» – двузначное изображение (автор – Jastrow), опубликованное впервые примерно в 1900 г. (из [6])

физиологии, так и в экспериментальной психологии, или, точнее говоря, – в психологии восприятия. В последнее время, однако, появилась возможность объединить измерение физиологических характеристик сенсорных органов и возникающих при этом ощущений, т.е. непосредственно сравнивать их между собой. Подобные исследования относят к области психофизиологии, или интегративной сенсорной физиологии.

На рис. 8.2 показана упрощенная схема отображения каждого из сенсорных уровней на следующем. Черные стрелки означают «вызывает» или «приводит к». Пунктирная красная стрелка демонстрирует переход от физических параметров к психическим. Можно ли на этом уровне интерпретировать выражение «приводит к...» как причинно-следственную связь?

Связь психического и физического. Веками философы строили различные теории относительно природы сознания и его взаимоотношений с телом. В настоящее время доминируют две основные концепции. Согласно одной из них, сложные процес-

сы, идущие в мозг в ответ на предъявления сенсорного стимула, идентичны субъективным ощущениям. Два эти аспекта – просто разные способы рассмотрения одного и того же явления – функционирования мозга. Это – **монистическая точка зрения**. Согласно ей пунктирная стрелка на рис. 8.2 вообще не отражает какой-либо связи и должна быть заменена знаком равенства.

С другой точки зрения, **дуалистической**, мозг – сложный инструмент независимого от него сознания (или души). В этом случае пунктирная стрелка на рис. 8.2 – причинно-следственная связь: мозговые процессы воздействуют на сознание и наоборот.

Как осуществляется такое взаимодействие, вне нашего понимания. Проблема связи психического (сознание) и физического (тело) – философская и не решается методами естественных наук [11]. Это следует из нашей неспособности поставить эксперимент, который бы опровергал (в смысле Поппера [22]) либо монистическую, либо дуалистическую точку зрения. Нейрофизиологи и психологи также отдали дань философскому осмыслению проблемы связи физического и психического [12, 23].

Парапсихология. Не может ли решить эту проблему парапсихология? Она занимается эмпирическим изучением таких феноменов, как телепатия и ясновидение, объединяемых термином **экстрасенсорное восприятие (ЭСВ)**. Делались попытки различным способом продемонстрировать их экспериментально. Если бы реальность ЭСВ подтвердилась, это был бы, разумеется, сильный аргумент в пользу существования независимого от тела духа, обладающего экстрасенсорной информацией. Тем не менее не все дуалисты верят в ЭСВ.

Пока парапсихологические исследования не дали убедительных для скептиков доказательств ЭСВ [14]. Трудность заключается, вероятно, не в том, что парапсихологи как исследователи не признаны «научными авторитетами» (как они сами считают), а скорее в неадекватности используемых «обычных» методов для анализа феноменов ЭСВ. Здесь две основные причины. Во-первых, такие феномены, если и существуют, наблюдаются крайне редко и в условиях, которые трудно проконтролировать, т.е. они невоспроизводимы. При этом часто делаются ошибки при статистической интерпретации результатов.

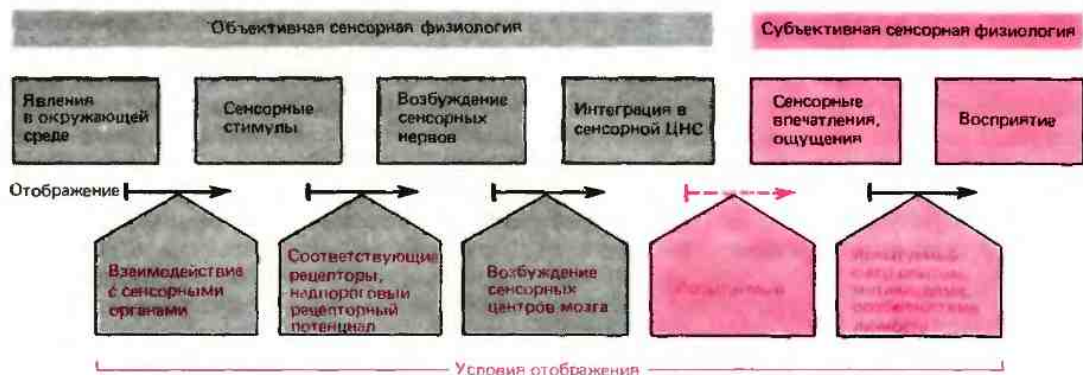


Рис. 8.2. Схема взаимоотношений в сенсорной физиологии. Прямоугольниками обозначены основные рассматриваемые ею феномены, стрелки между ними соответствуют связям типа «приводит к» или «вызывает» (при условиях, перечисленных под каждой стрелкой). Пунктирная стрелка – это переход от физиологических процессов к психическим

Например, если игрок в кости выбросил три раза подряд шестерку, считается, что он удачно сыграл, а вовсе не продемонстрировал способность к ЭСВ. И нет смысла задним числом вычислять вероятность этого события (она составляет всего $1/6 \times 1/6 \times 1/6$, т.е. менее 0,5%), поскольку оно уже произошло «на 100%». Оно доказало бы необычные способности игрока, только если бы он заранее сказал, что выбросит подряд три шестерки. Даже в этом случае следовало бы сначала проверить, нет ли здесь простого фокуса. Вот и вторая причина трудностей с подтверждением ЭСВ: история парапсихологии полна обманов, на которые поддавались даже критически настроенные ученые [14]. Лица со «способностями» к ЭСВ часто оправдывают свое желание уклониться от строгих экспериментальных условий тем, что такая обстановка на них плохо влияет. Тем не менее эксперименты в этой области требуют очень точного контроля, умения обнаруживать трюки и досконального знания приемов профессиональных фокусников. Такое нечасто встретишь среди ученых.

Самостоятельная ценность физиологических и психологических правил. Может показаться, что монистический взгляд на связь физического и психического делает излишним разделение сенсорной физиологии на субъективную и объективную. Однако это не так. Независимо от того, «идентичны» психические процессы мозговым функциям или нет, у каждой реальности — и физической, и психической — есть свои собственные правила, концепции и терминология. Их самостоятельность можно проиллюстрировать на примере компьютера. Исчерпывающее знание его устройства само по себе не гарантирует понимания функциональных законов языков программирования, а тем более содержания конкретных программ. Так и исчерпывающее знание анатомии и физиологии головного мозга не помогает объяснить человеческое поведение. Тем не менее, как подробно обсуждается в разд. 8.4, посвященном «интегративной сенсорной физиологии», психика определяется именно его работой. Именно объективная сенсорная физиология позволяет выяснить границы нашего восприятия. Так и знание компьютера необходимо, чтобы определить максимальный объем его программ, скорость их выполнения, входные переменные и возможные периферические устройства.

8.2. Общая объективная сенсорная физиология

Специфичность сенсорных органов

В ходе эволюции у всех организмов развились специализированные сенсорные органы, устроенные так, чтобы оптимальным образом отвечать на вполне определенные стимулы. Обычно, наблюдая за реакциями организма, легко определить, какой стимул для данного сенсорного органа оптимален. Как правило, он возбуждает его минимальным

количеством энергии. Адекватный стимул для данного органа — тип раздражения, вызывающий оптимальный ответ. Например, палочки и колбочки сетчатки глаза можно возбудить, сильно надавив на глазное яблоко; при этом возникают зрительные ощущения. Однако оптимальные (и, следовательно, адекватные) стимулы в данном случае — электромагнитные колебания с длиной волны от 400 до 800 нм. Чем выше специфичность сенсорного органа, тем больше вероятность его возбуждения (при физиологических условиях) только адекватными стимулами.

Структура сенсорных органов как причина их специфичности. Во многих случаях адекватность стимула определяется не только свойствами рецепторных клеток, но и макроструктурой органа. Например, адекватный стимул для рецепторов и вестибулярного аппарата, и внутреннего уха (в обоих случаях это волосковые клетки) — поток эндолимфы, отклоняющий реснички клеток. Однако структура внутреннего уха такова, что эндолимфа приходит в движение, когда механические колебания частотой от 20 до 20 000 Гц достигают улитки, в то время как в вестибулярном аппарате эндолимфа смещается при изменении положения головы.

Реакции сенсорных органов на разные виды стимулов. Если сравнивать разные химические и физические стимулы, не всегда просто определить, чисто формально учитывая только энергию воздействия, какой из них для данного сенсорного органа адекватен. Например, холодовые рецепторы в слизистой рта и носа реагируют не только на охлаждение, но и весьма чувствительны к определенным химическим стимулам, в частности ментолу. Если курить ментоловую сигарету, их возбуждение вызывает ощущение холодного дыма. Другой пример — тепловые рецепторы кожи. Возбуждаясь при повышении температуры, они также весьма чувствительны к увеличению концентрации Ca^{2+} во внеклеточном пространстве. Это происходит, например, после инъекции в артерию раствора, содержащего кальций. В результате возникает ощущение тепла в обслуживаемом ею участке тела.

Закон «специфических сенсорных энергий», сформулированный 150 лет назад Иоганнесом Мюллером, гласит, что характер ощущения определяется не стимулом, а раздражаемым сенсорным органом. Приведенные выше примеры доказывают его справедливость. Это один из важнейших законов субъективной сенсорной физиологии.

С точки зрения объективной сенсорной физиологии специфичность органа определяется характером обработки возникающих в нем сигналов центральными отделами нервной системы. Например, кожные тепловые рецепторы ответственны за термо-

рецепцию и терморегуляцию главным образом благодаря своим центральным соединениям.

Категории ощущений. Сенсорные органы можно подразделить на три группы следующим образом.

1. Первое, что ассоциируется со словом «ощущения», — это органы и рецепторы, стимулируемые окружающей средой. Все они относятся к **экстероцепторам**.

2. Другие органы определяют длину мышц, натяжение сухожилий, углы в суставах и другие параметры положения и движений тела. Их называют **проприоцепторами**. К этой группе можно также отнести вестибулярный аппарат.

3. Наконец, сенсорная информация поступает и от внутренних органов тела. Идущие от них афференты носят название **интероцепторов**.

Большая часть информации, посылаемой в ЦНС интероцепторами и проприоцепторами, очень редко доходит до нашего сознания или вообще никогда им не воспринимается. Например, мы и не подозреваем о сигналах от *барорецепторов*, расположенных в каротидном синусе, которые непрерывно контролируют артериальное давление крови. Долгое время не было ясно, доходят ли до сознания импульсы от мышечных веретен. Ответ на этот вопрос в конце концов получил Маклоски [20], поставив эксперимент на самом себе. Обнаженная хирургическим путем мышца раздражалась стимулами, адекватными для *первичных (Ia) афферентов мышечных веретен*. Полученный результат однозначно свидетельствовал, что увеличение частоты импульсации этих нервных волокон ощущается как изменение положения соответствующей конечности.

Процесс преобразования (трансдукции)

В каждом сенсорном органе есть «рецепторы», с возбуждения которых начинается сенсорный процесс. К сожалению, терминология в последнее время стала неоднозначной. Исходно под рецептором понимали сенсорную клетку, однако сейчас так называют в молекулярной биологии комплексы молекул на клеточных мембранах, специфически реагирующие с другими молекулами, например гормонами. Даже в сенсорной физиологии термин «рецептор» используется неоднозначно. Анатомы считают рецептором морфологически цельную сенсорную клетку, а физиологи — часть мембраны такой клетки или нервное окончание, специализированные для восприятия стимулов. Мы будем придерживаться «компромиссного» толкования и называть рецептором клетку или ее часть, которая ответственна за преобразование стимулов в нейронное возбуждение. Часто рецепторами служат окончания периферических аксонов или дендритов афферентных нервных волокон. С другой стороны, в некото-

рых сенсорных органах такие окончания соединены со специализированными сенсорными клетками, не являющимися нейронами (например, волосковыми клетками в улитке). Наконец, в сетчатке глаза особые сенсорные клетки (палочки и колбочки) имеют нейронное происхождение. Все это также рецепторы.

Рецепторный потенциал. Рецепторы преобразуют энергию стимула в изменение проницаемости своей мембраны. Этот процесс называют *трансдукцией*. Вместе с проницаемостью меняется и потенциал мембраны: он становится «рецепторным». Поскольку рецепторный потенциал генерирует в афферентных нервных волокнах потенциалы действия, его также называют **генераторным**.

Определение рецептора. Данное выше определение можно теперь сформулировать иначе, используя представление о потенциалах: рецептор — это клетка или часть ее мембраны, генерирующая рецепторные потенциалы, которые кодируются и передаются по соответствующим афферентам в виде последовательностей потенциалов действия. В известных рецепторах кожи, внутренних органов и мышц рецепторные потенциалы возникают в самих окончаниях афферентов, т.е. трансдукция происходит непосредственно в нервных окончаниях. Последние либо свободно лежат в тканях, либо заключены в особые структуры типа «тельца» или мышечного веретена.

Изменения потенциала, возникающие при стимуляции рецептора, можно записать с помощью внутриклеточных микроэлектродов. Три примера измерения генераторного потенциала показаны на рис. 8.3. В двух случаях (мышечное веретено и тельце Пачини) рецептором служит окончание аксона, а в третьем — особая волосковая клетка. Считается, что в последнем случае рецепторный потенциал возбуждает афферентный аксон путем синаптической передачи, медиатор которой еще не известен (см. также гл. 12).

В большинстве случаев молекулярные механизмы трансдукции стимула в рецепторный потенциал мембраны выяснены недостаточно. Одна из причин этого — обычно очень малый размер и часто относительная недоступность рецептивных участков клеток. В принципе трансдукция включает открывание каналов мембраны, что позволяет проходить через нее потоку ионов, обусловленному разницей их концентраций внутри и вне клетки. Мембранными каналами управляют особые молекулярные комплексы, которые меняются под действием стимула. Например, в хеморецепторах связывание молекул рецептивной мембраны с адекватным веществом влияет на молекулу, открывающую ионные каналы. На их размеры в случае механорецепторов может

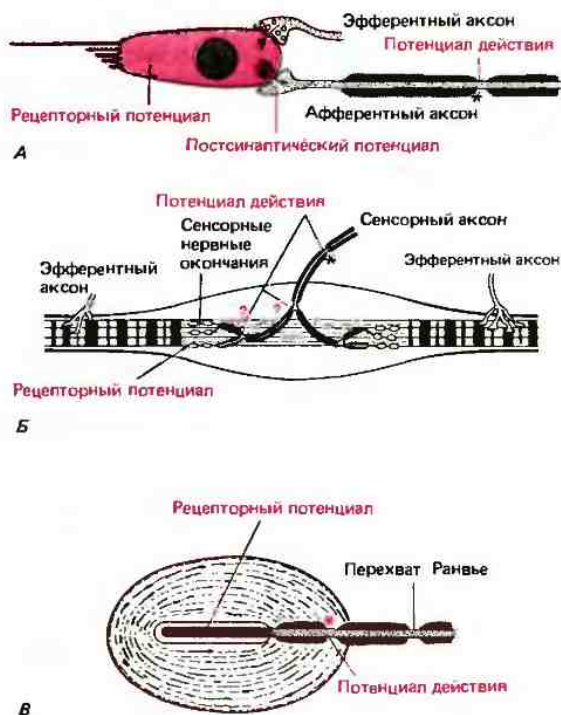


Рис. 8.3. Различные типы рецепторов. А. Волосковая клетка в улитке или вестибулярном органе. Б. Мышечное веретено лягушки. В. Тельце Пачини. Звездочкой отмечены предполагаемые места трансформации генераторного потенциала в потенциал действия (по Flock в [2] с изменениями)

воздействовать растяжение мембраны. Рецепторные потенциалы во всех этих примерах означают деполяризацию. В фоторецепторах сетчатки (палочках и колбочках) ионные токи возникают главным образом в темноте и блокируются при попадании света на мембранные диски наружных сегментов клеток. В данном случае рецепторный потенциал соответствует гиперполяризации.

Свойства рецепторных потенциалов в афферентных нервных окончаниях следующие.

1. Они генерируются в самих нервных окончаниях, а не в окружающих клетках, входящих в структуру сенсорного органа. Это хорошо видно на примере тельца Пачини (рис. 8.4), аксон которого возбуждается механическими стимулами даже тогда, когда окружающая его луковицеобразная капсула удалена. В более проксимальной части клетки, где генерируются и проводятся потенциалы действия, аксонная мембрана гораздо менее чувствительна к механическому раздражению.

Равновесный потенциал мембраны тельца Пачини – примерно 0 мВ. Значит, изменения проницаемости, вызываемые стимулом, не ограничиваются

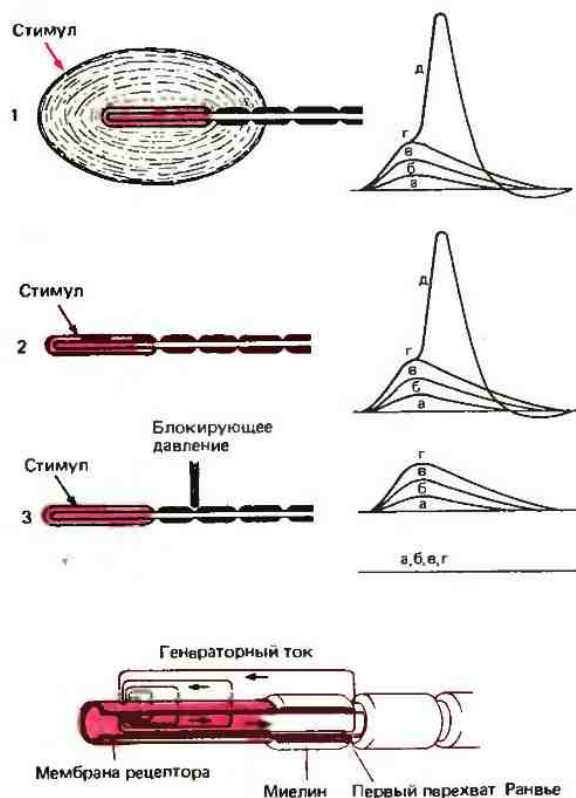


Рис. 8.4. Генераторные потенциалы и потенциалы действия тельца Пачини. 1. Слабое раздражение изолированного рецептора в месте, отмеченном стрелкой, вызывает рецепторные (генераторные) потенциалы, амплитуда которых кодирует интенсивность стимула (а-г). Надпороговые рецепторные потенциалы запускают потенциалы действия (д). 2. Даже после устранения слоев, окружающих рецептор, при его механической стимуляции возникают генераторные потенциалы. 3. Давление, приложенное к первому перехвату Ранвье афферентного аксона, блокирует генерирование потенциалов действия, но не влияет на рецепторный потенциал. Внизу: запуск потенциалов действия в первом перехвате Ранвье за счет электротонического распространения генераторного потенциала (по [19] с изменениями)

натриевыми каналами. Запись активности этих рецепторов *in vitro* показала, что при удалении из окружающего пространства всех ионов Na^+ рецепторный потенциал уменьшается примерно до 1/3 контрольного значения, но не исчезает совсем. Кроме того, как известно, каналы, участвующие в генерировании рецепторного потенциала, почти не чувствительны к тетродотоксину (ТТК), чем сильно отличаются от натриевых каналов в аксонных перехватах Ранвье, ответственных за распространение потенциала действия. Тельца Пачини продолжают генерировать рецепторные потенциалы даже в тех

случаях, когда проведение потенциалов действия в афферентном волокне заблокировано ТТК.

2. **Рецепторный потенциал – градуальный.** Стимулами разной интенсивности большинство рецепторов деполяризуется (или гиперполяризуется, как в случае палочек и колбочек) неодинаково. Хотя амплитуда потенциала определенным образом отражает силу стимуляции, последняя не служит источником энергии для такого изменения клетки. Как говорилось выше, единственная функция стимула – управление ионными токами через мембрану.

Рецептивные мембраны многих рецепторов чрезвычайно чувствительны к адекватным для них стимулам. По-видимому, в некоторых случаях их чувствительность достигает теоретически возможного предела. Например, волосковые клетки улитки возбуждаются при смещении на расстояние, сравнимое с диаметром атома водорода. В сетчатке достаточно одного фотона на палочку, чтобы возникли ионный ток через ее мембрану и генераторный потенциал, оказывающий заметное воздействие на активность ганглиозных клеток, связанных с данной палочкой. Другими словами, трансдукция включает и процесс усиления.

3. **Рецепторный потенциал – локальный;** он распространяется по мембране электротонически, а не проводится активно.

4. **Рецепторные потенциалы могут подвергаться пространственной и временной суммации.** Например, если одновременно на тельце Пачини действуют два слишком слабых поодиночке стимула, вместе они способны вызвать надпороговую деполяризацию. Она может наблюдаться и в том случае, когда два слабых стимула так быстро следуют друг за другом, что второй рецепторный потенциал суммируется с первым.

Таким образом, у рецепторных потенциалов много общих свойств с локальными синаптическими токами центральных нейронов.

Трансформация генераторных потенциалов в залпы потенциалов действия

На следующем этапе возбуждения рецепторов генераторный (рецепторный) потенциал приводит к возникновению последовательности потенциалов действия. Эта трансформация обычно происходит на первом перехвате Ранвье афферентного нервного волокна. Некоторые афференты не миелинизированы (например, ноцицепторы и «тепловые» волокна), и точное место трансформации в них неизвестно. Генераторный потенциал должен распространяться электротонически до места генерирования потенциала действия точно так же, как синаптический потенциал по телу мотонейрона к аксонному холмику (см. с. 58). У некоторых сенсорных клеток

(например, волосковых во внутреннем ухе и фоторецепторов сетчатки) между рецепторными потенциалами и потенциалами действия, вероятно, включаются синаптические процессы. «Генераторными» в строгом смысле слова здесь будут постсинаптические потенциалы, например, ганглиозных клеток сетчатки.

На рис. 8.5 в качестве примера изображены потенциалы действия и генераторные потенциалы мышечного веретена лягушки. Если у генераторного потенциала амплитуда деполяризации (у фоторецепторов – гиперполяризации) отражает интенсивность стимула, у распространяющихся потенциалов действия она подчиняется закону «все или ничего», и интенсивность стимула кодируется их частотой. Частота импульсации в афферентном нервном волокне пропорциональна величине генераторного потенциала (см. также рис. 8.2). Такое же **перекодирование** локального потенциала с переменной амплитудой в проводимый сигнал с переменной частотой происходит еще раз в синапсах ЦНС.

Временной аспект сенсорного возбуждения: фазические и тонические ответы, адаптация

Как видно из рис. 8.5, ответ афферентных волокон мышечного веретена лишь приблизительно воспроизводит временной ход стимуляции. Рецептор и его афферент сильнее реагируют на быстрое нарастание интенсивности стимула, сигнализируя о скорости его изменения. Это называют **динамическим, фазическим или дифференциальным** ответом. Последний термин используется по той причине, что скорость изменения (V) – это первая производная расстояния по времени: $dL/dt = V$.

С другой стороны, если ответ рецептора мало зависит от скорости изменения стимула, он называется **тоническим, статическим или пропорциональным**. В большинстве случаев даже тоническая реакция при длительном действии неизменного стимула медленно снижается: происходит адаптация рецептора. Изображенный на рис. 8.5 рецептор обладает как дифференциальными, так и пропорциональными характеристиками (ПД-тип). Разные рецепторы и афференты значительно различаются по своей фазической и тонической чувствительности.

Причины различий в скорости адаптации разных рецепторов. Тельце Пачини работает как детектор ускорения. Это связано с его чрезвычайно быстрой адаптацией, которая объясняется характерной слоистой природой окружающей нервное окончание структуры. Ее крайне компактное строение действует как высокочастотный фильтр, экранирующий рецептор от непрерывного давления и пропускающий только высокочастотную составляющую механической стимуляции.

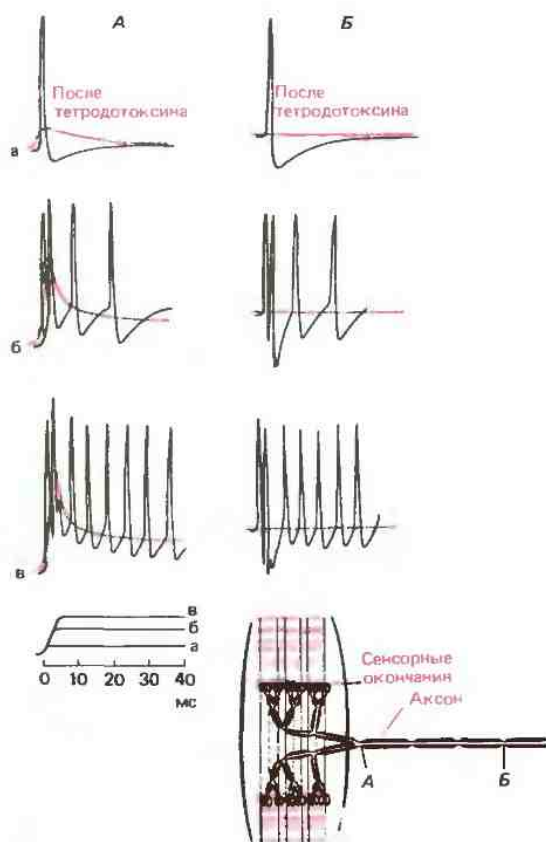


Рис. 8.5. Генераторные потенциалы и серии потенциалов действия в мышечном веретене лягушки и влияние на них тетродотоксина. *Вверху:* запись от ствола афферентного аксона вблизи окончаний сенсорного нерва (А) и в более проксимальной части (Б) при разных величинах растяжения мышцы (а, б, в; временной ход стимуляции — внизу слева). Черными кривыми показаны потенциалы действия; они либо накладываются на рецепторные потенциалы (А), либо (Б) при регистрации дальше от рецептора существуют самостоятельно. Красные кривые — записи после блокады потенциалов действия тетродотоксином. Скорость деполяризации и частота потенциалов действия зависят от амплитуды деполяризации рецепторного потенциала. *Внизу:* схема средней части мышечного веретена лягушки с участками отведений А и Б (из Ottoson, Shepherd в [2])

Однако это не единственная причина различий рецепторов по скорости адаптации, причем такие различия не всегда связаны со структурными особенностями. Скорость адаптации определяется также процессом трансформации генераторного потенциала в залп потенциалов действия. Например, в том случае, когда первый перехват Ранвье тельца Пачини деполяризован длительным электрическим импульсом, генерируется только один-два потенциала действия. Если же такой же эксперимент выполняется с первым перехватом Ранвье афферента мы-

шечного веретена лягушки, длительная деполяризация приводит к длинной серии потенциалов действия. В конечном счете, скорость адаптации определяется проводящей мембраной на этапе трансформации генераторного потенциала в потенциалы действия.

Наиболее распространенный вид адаптации. При передаче информации в сенсорных системах разные виды адаптации наблюдаются то чаще, то реже. Хотя некоторые афференты адаптируются чрезвычайно быстро (например, у тельца Пачини), а другие крайне медленно (например, вторичные афференты мышечных веретен); большинство их относится к ПД-типу (см. рис. 8.5). Это позволяет передавать в нервную систему информацию о силе раздражения (пропорциональный компонент ответа), подчеркивая его быстрые изменения, которые особенно важны для регуляторных процессов (рефлексов), повышением частоты импульсации (дифференциальный компонент). В большинстве сенсорных путей такая преимущественная передача информации относительно быстрых изменений стимуляции сопровождается еще дополнительным усилением в высших отделах ЦНС.

Пространственный аспект сенсорного возбуждения; рецептивные поля

Кожные рецепторы возбуждаются стимулами, действующими на кожу непосредственно над ними. У их афферента бывает несколько ветвей, каждая из которых иннервирует отдельный рецептор; такое волокно будет возбуждаться стимулами в пределах более обширной области. Размер его **рецептивного поля** зависит от степени ветвления. Мы будем называть такие рецептивные поля **первичными** в отличие от рецептивных полей центральных нейронов (см. рис. 8.6).

Разное количество первичных афферентов сходится (конвергирует) на каждом центральном сенсорном нейроне, рецептивное поле которого может в результате быть обширнее первичного.

Для большинства сенсорных модальностей известно характерное пространственное распределение размеров рецептивных полей первичных и высших сенсорных нейронов. Например, у многих кожных афферентов на кончиках пальцев рук они меньше, чем на предплечье или туловище. На более высоких уровнях это различие еще более выражено. В соматосенсорных проекционных областях коры рецептивные поля нейронов «пальцев» гораздо меньше, чем у нейронов «туловища». То же самое справедливо и для сетчатки: рецептивные поля ганглиозных клеток, связанных с рецепторами центральной ямки, меньше, чем у возбуждаемых рецепторами с периферии сетчатки. В зонах с высокой

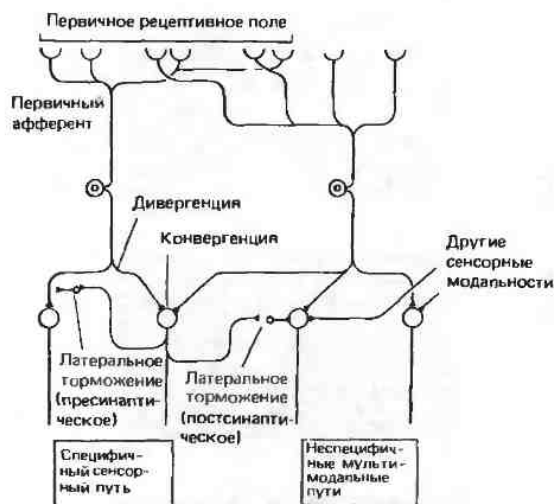


Рис. 8.6. Схема сенсорной системы (по [5] с изменениями)

плотностью иннервации пространственное разрешение стимулов выше (см. также гл. 9 и 11).

Сенсорные системы в ЦНС: специфичные и неспецифичные пути

Входя в спинной или головной мозг, первичные афференты образуют синапсы с вторичными сенсорными нейронами. Аксоны последних идут вместе в виде сенсорных трактов к ядрам более высоких уровней. Обычно в каждой сенсорной системе такой восходящий путь проходит через несколько сенсорных центров. Для всех модальностей, кроме обоняния, к самым высшим из них относятся ядра таламуса и соответствующие им корковые проекционные зоны. Таким образом, сенсорный путь состоит из последовательности синаптически связанных друг с другом центральных нейронов, поочередно возбуждаемых импульсацией соответствующих рецепторов. Вся совокупность нейронных соединений в пределах такого пути вместе с тормозными цепями, связанными с ними, образует **сенсорную систему**.

Схема на рис. 8.6 иллюстрирует некоторые ее характерные особенности. Первичные афференты обычно ветвятся в сенсорном органе и иннервируют по несколько рецепторов, образуя **первичное рецептивное поле**. Они ветвятся и проксимально, контактируя синаптически с несколькими сенсорными нейронами: это называется **дивергенцией**. И напротив, каждый вторичный нейрон образует синапсы с несколькими первичными афферентами, т.е. происходит также **конвергенция**. Такие же сложные связи присутствуют и в высших сенсорных центрах. Значит, хотя сенсорные пути можно рассматривать

как **последовательности** нейронов, за счет конвергенции и дивергенции сенсорная информация передается одновременно по многим параллельным каналам. Подобное устройство — видимо, важная из причин чрезвычайной надежности сенсорных систем. Они устойчивы к потере отдельных нейронов в результате заболевания или старения организма. Функции таких систем ухудшаются только при повреждении большого числа их элементов.

Роль тормозных синапсов. В сенсорных путях не только присутствуют возбуждающие синапсы, но используются и разные виды **торможения**. В следующем разделе будет описана его роль при выделении информации. Кроме того, торможение выполняет следующие функции.

1. Оно предупреждает неограниченное распространение возбуждения по нейронной сети. Если торможение, осуществляемое глицинергическими синапсами, блокировать антагонистом глицина стрихнином, нарушение упорядоченной передачи информации в ЦНС приведет к конвульсиям и смерти.

2. Очень часто высшие сенсорные нейроны посылают коллатерали к интернейронам, тормозящим сенсорные нейроны на более низком уровне того же пути. Такое **торможение по типу обратной связи** регулирует усиление при передаче информации. Вероятно, такова же роль и «деполяризации первичных афферентов» в соматосенсорной системе (см. с. 59).

3. Наконец, высшие несенсорные мозговые центры могут через нисходящие тормозные пути (**нисходящее торможение**) блокировать передачу сигналов в сенсорных системах (с. 219). Такие механизмы позволяют, в частности, игнорировать некоторые элементы сенсорной информации, когда внимание сфокусировано на других.

Неспецифичные системы. Не все нейроны, получающие информацию от сенсорных систем, специфичны (т.е. связаны только с одной модальностью). Все сенсорные системы связаны с мультимодальными, или **неспецифичными**, нейронными группами и путями, к которым приходят сигналы от нескольких из этих систем сразу. Важная неспецифичная система локализована в зоне ретикулярных ядер ствола мозга и зрительного бугра (таламуса). По всей вероятности, специфичные (униmodalные) сенсорные пути передают точную информацию о стимулах (сообщают о том, что происходит), тогда как неспецифичные ответственны за сенсорную интеграцию и определяемую стимулами модификацию поведения (сообщают о значении происходящего). Зачастую его изменение заключается в активации и перефокусировке внимания, относящихся

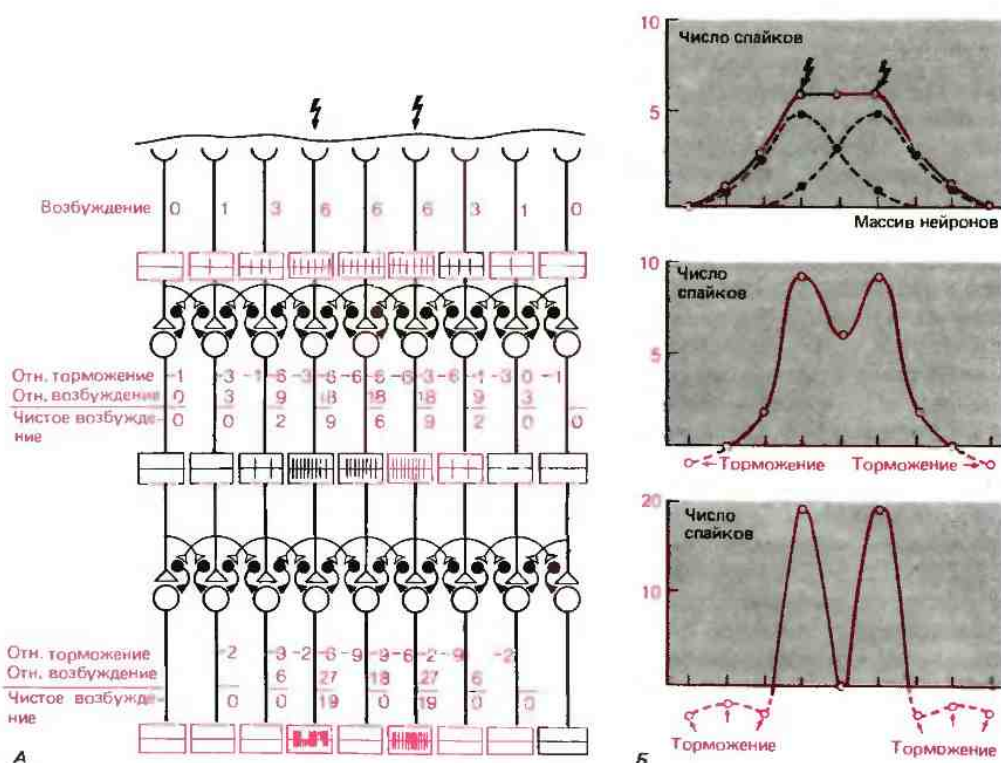


Рис. 8.7. Простая модель сенсорной системы, иллюстрирующая принцип латерального торможения. **А.** Две «молнии» символизируют два одновременных стимула на малом расстоянии один от другого. Черным изображена анатомия сенсорной системы. Числа соответствуют относительному уровню возбуждения, в прямоугольниках показаны серии потенциалов действия. Предполагается, что в каждом «прямом» синапсе уровень возбуждения увеличивается втрое. В то же время коллатерали и тормозные интернейроны обеспечивают латеральное торможение, равное входной величине без усиления. Результирующее возбуждение находят, вычитая уровень торможения из уровня возбуждения (см. текст). **Б.** Распределение чистого возбуждения на трех этапах сенсорной передачи

к важным функциям восходящей активирующей ретикулярной системы (см. также с. 151).

Выделение отличительных характеристик сенсорной информации

Рецептивные поля первичных афферентных нейронов определяются концевым ветвлением их аксонов, т. е. распределением и количеством рецепторов, с которыми он соединен. Афферентное волокно возбуждается стимулами в любом месте своего рецептивного поля. Однако, как правило, рецептивные поля центральных нейронов устроены сложнее. Многие из этих нейронов возбуждаются стимулами в центре рецептивного поля, но тормозятся стимулами, попадающими в его периферическую зону, размеры и форма которой у разных нейронов неодинаковы. Это торможение – результат соединений первичных афферентов с интернейронами, образующими тормозные синапсы на вторичных нейронах. Поскольку торможение направлено «вбок» и осуществляется нейронами того же сенсор-

ного пути, где происходит и возбуждение, оно называется латеральным (боковым).

Сложные рецептивные поля центральных сенсорных нейронов служат для выделения конкретных аспектов (признаков) общей сенсорной информации. Одна из главных задач здесь – усиление контраста. Ярче всего это проявляется в зрительной системе и кожной механорецепции. Результат такого усиления контраста в том, что глаза информируют нас не столько об абсолютных уровнях яркости, сколько о различиях в ней, а следовательно, о границах между объектами.

Усиление контраста латеральным торможением. Схема сенсорной системы на рис. 8.7 сильно упрощена, поскольку не отражает дивергенции и конвергенции, обсуждавшихся в предыдущем разделе. «Молнии» изображают два точечных стимула, находящиеся на небольшом расстоянии друг от друга и действующие на группу рецепторов одновременно. Результирующее распределение возбуждения таково, что стимулы первоначально не различаются

как отдельные раздражители. Однако за счет подбора параметров латерального торможения удастся достичь их полного разделения через два этапа синаптической передачи.

Чтобы смоделировать латеральное торможение, первичные афференты на схеме на рис. 8.7 соединяются со следующими вторичными нейронами не только непосредственно. Каждый из них возбуждает своими аксонными коллатеральными интернейроном (черные кружки на рисунке), а каждый из последних тормозит соседний вторичный нейрон (белые кружки). Степень торможения, естественно, зависит от степени возбуждения интернейронов, а значит, и первичных афферентов. Модель предполагает, что каждому синапсу между первичным и вторичным нейронами соответствует коэффициент усиления, равный 3; при этом торможение посредством интернейронов (один возбуждающий и один тормозный синапс, расположенные последовательно) дает общий коэффициент усиления — 1. Как обычно в случае постсинаптического торможения, тормозные влияния (потенциалы) вычитаются из возбуждающих. На следующем этапе синаптической передачи этот процесс повторяется с теми же коэффициентами передачи. На рис. 8.7 уровни возбуждения и торможения указаны цифрами. Возникающее в результате чистое возбуждение можно понимать, например, как «число потенциалов действия» (в красных рамках — гипотетические записи импульсации аксонов). Поэтапные изменения легко вычислить с учетом приведенных выше допущений.

Выделение сложных признаков высшими сенсорными нейронами. Усиление контраста не единственный способ выделения информации высшими сенсорными нейронами. В проекционных и ассоциативных областях коры головного мозга отдельные нейроны выделяют из сенсорного возбуждения гораздо более сложную информацию. Например, в соматосенсорной области есть клетки, кодирующие скорость и направление движения раздражителя по коже. Зрительная кора содержит простые и сложные клетки (см. с. 258), выделяющие отдельные признаки геометрии и движения зрительных стимулов. Более подробно организация различных сенсорных проекционных зон коры обсуждается в главах, посвященных соответствующим сенсорным системам. Здесь, говоря об общей сенсорной физиологии, важно подчеркнуть, что наши центральные сенсорные системы, особенно корковые, анализируют входные сигналы, обеспечивая их сознательное восприятие, путем выделения, или абстрагирования, сенсорной информации.

8.3. Общая субъективная сенсорная физиология

Основные характеристики ощущений

В начале этой главы субъективная сенсорная физиология определялась как область исследований, занимающаяся соотношением между физико-химическим миром *стимулов* и субъективным миром *ощущений* и *восприятий*.

По традиции у ощущений различают четыре основных характеристики — *интенсивность*, *качественный тип*, *временную длительность* и *пространственную протяженность*. Для некоторых сенсорных модальностей в последнем случае лучше говорить о *местоположении*. Если обратиться к слуху или обонянию, это означает способность обнаружить (локализовать) источник звука или запаха. В случае вкуса, например, пространственной характеристики вообще нет.

Прежде всего рассмотрим первые два из перечисленных параметров. Начнем с *качественного типа*. Дело в том, что ощущения принципиально различны по своей природе. «Видение» — это нечто совершенно иное, нежели «слышание». Зрение, слух, обоняние, вкус и т. д. называют сенсорными модальностями. Каждая из них включает различные *качественные типы* ощущений. Красный цвет — один тип зрительных ощущений, зеленый — другой.

В классической медицине различали пять «чувств»: зрение, слух, вкус, обоняние и осязание. Теперь выделяют несколько дополнительных модальностей (например, чувства температуры и равновесия). Вопрос о количестве присущих человеку «чувств» всегда будет связан с особенностями интерпретации этого понятия.

Следует также иметь в виду, что некоторые виды позвоночных обладают сенсорными органами, которых у нас нет. Например, лицевые ямки некоторых змей содержат рецепторы инфракрасного излучения, позволяющие обнаруживать теплокровную добычу. У некоторых рыб есть органы, чувствительные к электрическим полям. Они улавливают токи, связанные с мышечной активностью жертвы, которая зарылась в донный песок, и помогают ее локализовать. Современная техника позволяет сконструировать аналогичные по свойствам приборы, однако, чтобы мы могли ими пользоваться, информация на выходе должна быть преобразована в зрительные или слуховые сигналы.

Все пять классических чувств человека относятся к экстероцепции (см. с. 181). О существовании проприоцепторов и интероцепторов не было известно, пока физиологи их не открыли.

Особые трудности возникают при классификации боли и других неприятных ощущений, например зуда. Боль — это сенсорная модальность, а зуд, возможно, следует считать ее качественным типом. Однако она отличается от других чувств тем, что присутствует во всех категориях ощущений — интеро-, проприо- и экстероцепции. Ноцицепторы, воспринимающие боль, занимают среди кожных рецепторов (все это экстероцепторы) особое положение, поскольку их информация касается не внешнего мира, а повреждений собственного тела. Иными словами, боль как модальность связана с телом. Подробнее физиология боли рассмотрена в гл. 10.

Именно для качественной характеристики ощущений Иоганнес Мюллер (1837) сформулировал

закон специфических сенсорных энергий, упоминавшийся выше: модальность зависит не от стимула, а от раздражаемого им органа (см. с. 180).

Сенсорные модальности нельзя сопоставлять друг с другом с помощью прямых измерений. Однако на уровне качественных типов ощущений такие измерения вполне возможны. Если медленно изменять частоту тона, будет обнаружен некоторый порог, т.е. различие в частотах, достаточное для заметного на слух перехода к другому качеству звучания. Точно так же, меняя частоту электромагнитного излучения, можно определить порог воспринимаемого изменения цвета.

Интенсивность ощущения: абсолютные и дифференциальные пороги

Интенсивность ощущений наиболее подробно изучалась психофизическими методами. Интерес к тому, можно ли измерить эту характеристику, привел Г. Фехнера к разработке примерно в 1850 г. первой научной методики количественного описания субъективного опыта. Он же вывел первый психофизический закон, устанавливающий количественную связь между физической интенсивностью (ϕ) и силой ощущения (ψ). До этого господствовала доктрина Декарта (1596–1650), отрицавшего возможность измерений в субъективной сфере («res cogitans»). Центральным понятием психофизики стало понятие сенсорного порога.

Абсолютный порог определяется как наименьший по интенсивности стимул, способный вызвать определенное ощущение. Некоторые авторы обычно ограничивают смысл этого термина, понимая под ним наиболее низкий порог, достижимый при оптимальных условиях стимуляции и адаптации. Например, пороговые значения для слуха зависят от частоты звука (с. 287), а для зрения — от времени адаптации (с. 255).

Дифференциальные пороги. В надпороговом диапазоне определяют еще один вид порога — «едва заметное различие». Это величина, на которую один стимул должен отличаться от другого, чтобы их разница воспринималась человеком. Э. Вебер (1834), экспериментируя с ощущением силы, первым показал, что для различения веса двух предметов их разница должна быть больше, если оба они тяжелые, и меньше, когда оба легкие. На рис. 8.8, А показано соотношение между предъявляемым весом и его едва заметным увеличением. В среднем диапазоне такой стимуляции зависимость линейная; иными словами, чтобы превысить дифференциальный порог, требуется одинаковая часть начального веса. Минимальное различимое изменение интенсивности стимуляции ($\Delta\phi$) составляет постоянную

долю (c) ее исходной интенсивности (ϕ). Это закон Вебера, выражаемый уравнением

$$\frac{\Delta\phi}{\phi} = c; \quad \Delta\phi = c \cdot \phi. \quad (1)$$

Значит, $\Delta\phi/\phi$ — константа для всех интенсивностей стимула. Данное правило, действительно, выполняется в широком их диапазоне для многих сенсорных модальностей. Однако по мере приближения к абсолютному порогу коэффициент Вебера ($\Delta\phi/\phi$) обычно растет. Это проиллюстрировано на рис. 8.8, Б для громкости тона. Очевидно, в этом случае закон Вебера начинает действовать только при интенсивности стимула на 40 дБ выше абсолютного порога: начиная с этого уровня, коэффициент Вебера остается постоянным. Аналогичные кривые получены и для других модальностей.

Коэффициент Вебера — полезная мера относительной чувствительности сенсорных систем. Нельзя математически сравнить чувствительность глаза к силе света с чувствительностью уха к уровню звукового давления, но можно сопоставить между собой безразмерные коэффициенты Вебера для этих модальностей. В подобных опытах глаз несколько лучше, чем ухо, улавливает разницу адекватных стимулов по интенсивности.

Для соответствия экспериментальным данным закон Вебера можно переформулировать следующим образом:

$$\frac{\Delta\phi}{(\phi + a)} = c; \quad \Delta\phi = c \cdot (\phi + a), \quad (2)$$

где a — константа, обычно небольшая по численному значению. Когда интенсивность стимула (ϕ) достаточно велика, членом « a » можно пренебречь, и выражение, соответствующее исходной форме закона Вебера, описывает наблюдения достаточно точно (рис. 8.8, В).

В некотором смысле константа « a » — просто поправочный член, обеспечивающий более точное соответствие экспериментальным данным. Однако его можно рассматривать и как «шум» в сенсорном канале. С точки зрения нейрофизиологии такой «шум» объясняется спонтанной активностью сенсорных нейронов, особенно высших уровней, т.е. их импульсацией в отсутствие действующих на сенсорный орган стимулов. Вероятно, она добавляется к активности нейронов в ответ на стимуляцию, поэтому также влияет на порог, необходимый для едва заметного увеличения сигнала в ЦНС. Спонтанная активность мала по сравнению с реакцией на сильные стимулы, однако, когда стимул слаб, влияет на величину ($\Delta\phi/\phi$).

В соответствии с этой нейрофизиологической интерпретацией, абсолютный порог должен быть равен минимальной интенсивности стимула, достаточной для возбуждения сенсорной системы, разли-

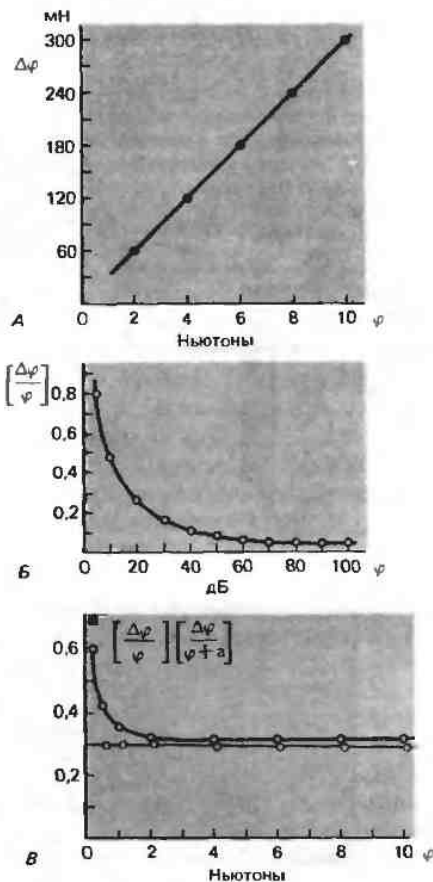


Рис. 8.8. Коэффициент и закон Вебера. А. Соотношение между величиной раздражения (φ) и его увеличением ($\Delta\varphi$), необходимым для того, чтобы превзойти дифференциальный порог ощущения силы. Б. Зависимость коэффициента Вебера ($\Delta\varphi/\varphi$) от интенсивности звуковой стимуляции. Коэффициент Вебера становится постоянным только при громкости более чем на 40 дБ выше абсолютного порога. В. Коррекция коэффициента Вебера с помощью константы «а». Исправленный закон применим и к околопороговым стимулам (А, Б: по [1] с изменениями)

чимо большего спонтанной активности. Данный подход используется в некоторых психофизических теориях (например, в рассматриваемой ниже «сенсорной теории принятия решений»). В разделе, посвященном интегративной сенсорной физиологии, мы вернемся к вопросу о том, действительно ли спонтанная активность решающим образом влияет на абсолютный порог.

Фехнеровская психофизика

Помимо определения порогов, можно ли как-то еще измерить субъективные ощущения? Фехнер предложил использовать дифференциальные пороги

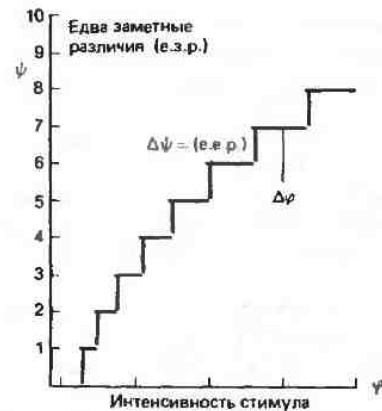


Рис. 8.9. Схематическое изображение закона Фехнера. По оси абсцисс — интенсивность стимула, по оси ординат — дифференциальные пороги

для построения шкалы интенсивности ощущений (ψ). Нуль на ней соответствует абсолютному порогу, следующее ощущение больше точно на величину одного едва заметного различия, следующее — еще на одну такую величину и т.д. Поскольку каждая ступенька соответствует наименьшему возможному усилению ощущения, этот прирост и берется за основную единицу интенсивности ощущения. На рис. 8.9 показан график зависимости интенсивности ощущения от интенсивности стимула. Это соотношение между ψ и φ описывается уравнением, известным как **психофизический закон Фехнера**. Поскольку стимул увеличивается путем последовательного прибавления все возрастающей величины $\Delta\varphi$, получается логарифмическая кривая (рис. 8.9). Отсюда закон утверждает: при линейном увеличении интенсивности ощущения (ψ) интенсивность стимула (φ) растет логарифмически. Если психофизическую функцию (рис. 8.9) представить в линейно-логарифмической системе координат, кривая превратится в прямую (рис. 8.13). Фехнеровский закон выражается уравнением

$$\psi = k \cdot \log(\varphi/\varphi_0), \quad (3)$$

где ψ — интенсивность ощущения, k — константа, φ — интенсивность стимула и φ_0 — его абсолютный порог. Данный психофизический закон основан на двух главных допущениях.

1. Он действует при справедливости закона Вебера. При очень слабой стимуляции веберовский коэффициент не постоянен. Значит, закон Фехнера в этой области не действует.

2. Допускается также, что все приросты интенсивности ощущения равны, т.е. что пороговое изменение слабого и сильного стимулов ощущается одинаково. Рассматривая закон Стивенса, мы убедимся в некорректности данного допущения; в результате справедливость «закона» Фехнера сильно ограниче-

на. В свете этих данных лучше было бы говорить о психофизическом соотношении Фехнера.

Заслуга Фехнера в том, что он первым ввел пригодную для использования шкалу «интенсивности ощущения». Он вполне заслужил титул отца экспериментальной психологии. Теперь мы знаем, что ордината ψ в законе Фехнера выражает скорее разрешающую способность, чем интенсивность ощущения. Ограничения этой шкалы обсуждаются ниже.

Соотношение Фехнера использовалось для введения логарифмических систем мер, применимых в сенсорной физиологии, например шкалы децибелов и фонов (см. с. 287). В промежуточном диапазоне частот и интенсивностей звуков минимальное заметное различие соответствует примерно 1 дБ.

Методы определения порогов

В предыдущем разделе было показано, что абсолютные и дифференциальные пороги относятся к фундаментальным психофизическим понятиям. Теперь вернемся к вопросу о том, как их измерять. Примеры относятся к абсолютным порогам, но применимы и к дифференциальным.

Реакции биологических систем неустойчивы, поэтому при тестировании слабыми стимулами испытуемый иногда их воспринимает, иногда — нет. Следовательно, нельзя определить порог как интенсивность стимула, ниже которой он никогда не ощущается, а выше — всегда заметен. Стимул нужно предъявлять несколько раз, после чего, обработав результаты статистически, оценить «истинный», средний порог. Есть несколько методик определения порога, некоторые из которых разработаны еще Фехнером.

К классическим относится метод пределов. Исходный стимул здесь далек от предполагаемого порогового значения. Например, интенсивность сначала устанавливают такой высокой, что испытуемый легко воспринимает стимул, а затем снижают до тех пор, пока она не окажется подпороговой. Затем тестирование начинают снова — на этот раз с очень слабых стимулов, которые усиливают до достижения порога. Такие восходящие и нисходящие последовательности повторяют несколько раз и берут среднее значение полученных пороговых величин. Интенсивность стимула можно записывать автоматически на миллиметровой бумаге, так что для выявления колебаний порога во времени необходимо будет лишь провести линию, соединяющую концы отрезков получаемых кривых.

Субъективная сенсорная физиология и поведенческие эксперименты на животных. Метод пределов, как и другие способы измерения порогов, можно использовать и в экспериментах на животных.

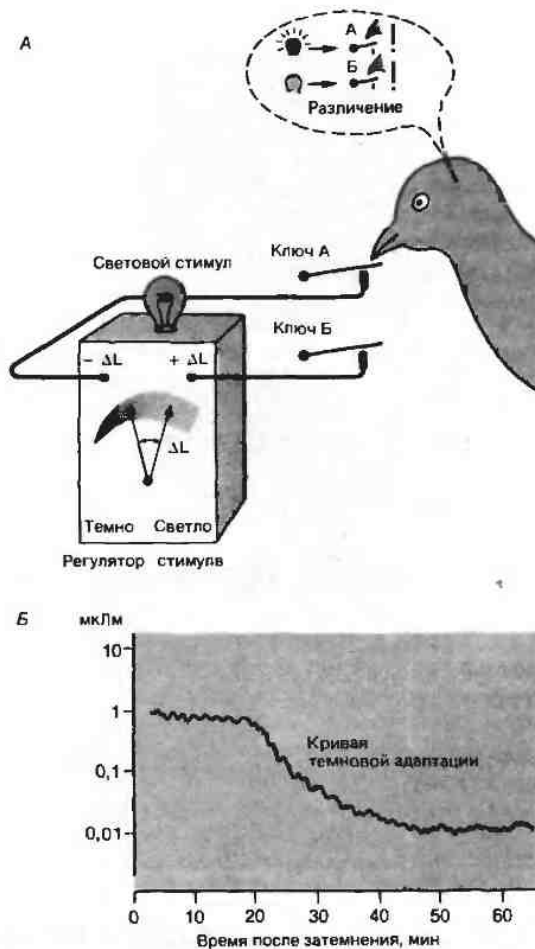


Рис. 8.10. Измерение зрительного порога голубя в поведенческом эксперименте. А. Схема экспериментальной установки. Голубь клюет ключ А, если видит свет, в результате чего сила света уменьшается. Клевание ключа Б, когда света не видно, увеличивает интенсивность последующего светового стимула. Б. Постепенное снижение порога после выключения яркого фонового освещения. Получена кривая темновой адаптации голубя (по [8, 9] с изменениями)

Пример показан на рис. 8.10. У голубя выработан условный рефлекс (см. гл. 6) получать пищевое вознаграждение после клевания ключа А, если он видит свет, и ключа Б, если света не замечает. При этом ключ А снижает интенсивность светового стимула, а ключ Б увеличивает ее. В ходе такого поведенческого эксперимента получают восходящие и нисходящие кривые силы света, точки перегиба на которых соответствуют зрительному порогу. Если клетку с голубем изолировать от света, то непрерывное измерение порога таким способом даст кривую темновой адаптации (см. с. 255), сходную с получаемой для человека. Этот пример

ясно показывает, что методы субъективной сенсорной физиологии применимы и в поведенческих экспериментах на животных.

Подобные эксперименты упоминаются здесь в разделе о субъективной сенсорной физиологии, поскольку своими методами они очень сходны с психофизическими опытами на людях. Можно, естественно, считать, что измеренные параметры поведения отражают субъективные ощущения животных, которые вовсе не обязательно сравнимы с сознательными переживаниями человека.

В одной из модификаций метода пределов испытуемый сам управляет стимуляцией (например, поворачивая рукоятку), усиливая ее до тех пор, пока она не станет ощущаться, или ослабляя до невоспринимаемого уровня. Преимущество данного метода **настройки** в более активной роли испытуемого по сравнению с другими психофизическими процедурами, при которых неизбежна усталость, вызываемая монотонностью эксперимента. Недостаток его — в невозможности выдержать одно и то же время стимуляции.

Психометрическая функция. Гораздо сложнее процедура предъявления различных по интенсивности стимулов в случайном порядке. Однако она позволяет получить более точные данные. Это так называемый **метод постоянных стимулов**. Они подбираются таким образом, что самый слабый почти никогда не замечается, а самый сильный ощущается почти всегда. После каждого предъявления стимула испытуемый отвечает, почувствовал он его или нет, и регистрируется процент обнаруженных стимулов каждой интенсивности. На рис. 8.11 показаны примеры полученных таким способом результатов. Точки соответствуют относительным частотам выявления стимулов разных интенсивностей. У большинства испытуемых проходящая через них кривая — **психометрическая функция** — S-образная. Порогом считается величина стимула, при которой он обнаруживается в 50% случаев. На рис. 8.11 порог не совпадает ни с одним из предъявленных стимулов и определяется путем интерполяции.

S-образная психометрическая функция часто по форме совпадает с кумулятивной кривой нормального распределения (интегралом гауссова распределения). Если относительные частоты обнаружения случайно предъявляемых стимулов наносятся на график как вероятности отклонения от среднего (величина z по правой оси ординат), экспериментальные точки образуют примерно прямую линию (рис. 8.11, Б). То, что психометрическая функция зачастую описывается S-образной кривой, вызывает определенный теоретический интерес. Значит, в основе флуктуаций в восприятии лежит статистический процесс (см. также следующий раздел).

Статистический анализ порогов.

Сенсорная теория принятия решений

В предыдущем разделе мы гипотетически определили абсолютный порог как интенсивность сти-

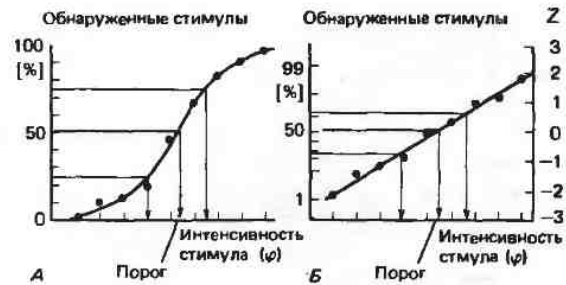


Рис. 8.11. Психометрическая функция, получаемая при измерении пороговой интенсивности посредством случайного предъявления стимулов (метод «постоянных стимулов»). Порог определяется как точка на кривой, соответствующая обнаружению стимула в 50% случаев. А. Зависимость относительной частоты успешных попыток различения (ось ординат) от интенсивности стимуляции (ось абсцисс). Б. Зачастую S-образная психометрическая функция соответствует интегралу нормального (гауссова) распределения. Если относительную частоту успешных попыток преобразовать в величины Z (отклонение от среднего), психометрическая функция принимает вид прямой линии (по [1] с изменениями)

мула, приводящую к возбуждению сенсорного канала, едва заметно превышающему уровень спонтанной активности его нейронов. Если предположить, что флуктуации этой активности и изменчивость ответов на слабый (постоянный и повторяющийся) стимул описываются кривой нормального распределения, то получается частотный график типа показанного на рис. 8.12, А. Из него ясно, что наблюдатель, у которого возникает нейронное возбуждение на уровне «а», не может с уверенностью судить, соответствует ли оно спонтанной активности или же воздействию слабого стимула. В случае сильных стимулов такой проблемы нет, поскольку распределение ответов на них не перекрывается со спонтанной активностью.

Проблемы идентификации околопороговых стимулов на фоне шума рассматриваются «**сенсорной теорией принятия решений**» (*теорией обнаружения сигналов*) [15, 21]. В соответствии с ней, наблюдатель, пытающийся выделить слабый сигнал из шума, должен принять решение. Оно может, например, состоять в том, что все уровни нейронного возбуждения, превышающие «б», нужно считать стимулом, а все более низкие — спонтанной активностью. Разделительная линия, соответствующая такому решению, называется критерием или отклонением. В примере, иллюстрируемом рис. 8.12, А, решения, исключающие ошибку, невозможны. В случаях, соответствующих равномерно закрашенным (красным цветом) зонам, стимулы не обнаруживаются, а в заштрихованной области справа от критерия спонтанная активность ошибочно воспринимается как ответ на стимул.



Рис. 8.12. Схема предъявления околопорогового стимула, иллюстрирующая сенсорную теорию принятия решений. А. Распределения спонтанной активности («шума») в сенсорной системе и нейронных ответов на многократное предъявление постоянного околопорогового стимула. Б. Возможное сочетание правильных и неправильных ответов. Подробности в тексте

На рис. 8.12, Б показаны все четыре возможные комбинации. В данном случае два правильных ответа: «хватай» и «правильный отказ». Есть и два неправильных сочетания: «ложная тревога» и «упущен». Вероятности этих ответов на слабые стимулы зависят друг от друга. Для двух правильных они связаны обратной пропорциональной зависимостью — чем больше правильных «хватаний», тем меньше правильных отказов. То же самое справедливо и для неверных ответов — чем больше «упусканий», тем меньше ложных тревог. Это легко заметить, если на рис. 8.12, А сдвинуть критерий: площади двух заштрихованных зон изменяются обратно пропорционально.

Сенсорная теория принятия решений по-своему определяет порог. Из нее следует, что он зависит от двух факторов — **сенсорной избирательности и критерия**, установленного в процессе принятия решений. Величина избирательности наиболее близка к пороговому значению. Методы исследования избирательности сенсорной системы и процессов принятия решений (у человека и животных) описаны в работах [15, 21].

Смысл того, что при неопределенной стимуляции сенсорные ответы зависят от критериев принятия решений, выходит далеко за рамки сенсорной физиологии.

При более общем подходе шум определяется как сумма факторов неопределенности. В качестве примера возьмем медицинскую диагностику. Неопределенное зрительное впечатление о том, что у кожи больного желтоватый оттенок, поставит врача перед дилеммой — желтуха это или нет; все зависит от степени желтизны, т.е. от критерия принятия решения. Он, разумеется, зависит от опыта доктора — от его интуитивной оценки вероятности. Однако решение зависит и от оценки его последствий. Если предполагаемое заболевание серьезно, а проверка диагноза не слишком затруднительна, врач предпочтет скорее дать «ложную тревогу», нежели «упустить». Если материальные и нематериальные затраты, связанные с решением, распределены по-другому, соответствующим образом сместится и критерий. Иными словами, принятие решений в медицине обусловлено не только анализом вероятностей, но и оценкой последствий, а также этическими принципами.

Психофизика Стивенса

В течение примерно ста лет серьезных попыток оспорить допущение Фехнера относительно измерения интенсивности ощущений в единицах дифференциального порога не было. Однако Стивенс показал, что этот порог не постоянен. Например, тон, громкость которого на 20 порогов выше абсолютного, звучит для нас более чем вдвое громче тона той же частоты с громкостью на 10 порогов выше абсолютного. Значит, едва заметное различие в интенсивности не одинаково для всего ее диапазона. Стивенс пришел к заключению, что психофизический закон требует шкалы ощущений другого вида. В его попытках измерить их непосредственно понятие дифференциального порога уже не занимает значительного места.

Прежде чем мы перейдем к рассмотрению психофизического закона Стивенса, следует описать другой случай, который кажется впечатляющим аргументом в пользу позиции Фехнера. В течение более 2000 лет астрономы наблюдают и классифицируют звезды. Приблизительно в 150 г. до н.э. греческий астроном Гиппарх ввел количественную шкалу их яркости, которая используется и сегодня. Самые яркие звезды принадлежат к первому классу, следующие по яркости — ко второму и т.д. вплоть до звезд шестого класса, которые уже едва различимы невооруженным глазом. В течение многих столетий астрономы пользовались этой шкалой, пока не появились фотометрические приборы. Таким образом, классификацию звезд можно считать широкомасштабным психофизическим экспериментом продолжительностью в сотни лет. К концу XIX в., когда ученые сопоставили эту шкалу с данными измерений яркости, они обнаружили приблизительно логарифмическую зависимость, соответствующую закону Фехнера. Она представлена на рис. 8.13. Сейчас звезды классифицируют в соответствии с их фотометрической яркостью, однако логарифмическая шкала звездных величин все еще широко используется.

Закон Фехнера применим в этом случае потому, что астрономы не оценивали интенсивность своих ощущений, а ориентировались на критерий различимости. Главным при такой классификации было то, что звезда первой величины заметно ярче, чем второй, и т.д. Насколько велика разница в ощущениях, не учитывалось.



Рис. 8.13. Средняя яркость звезд разной величины при использовании линейной (А) и логарифмической (Б) шкал по оси абсцисс (данные Jastron из [24])

Значит, можно сказать, что закон Фехнера применим в том случае, когда используется субъективная шкала различимости. По природе она чисто порядковая—с ее помощью невозможно перемножать (например, утверждать, что нечто «вдвое» ярче). С другой стороны, шкала Стивенса описывает именно отношения между величинами. Это необходимо для статистических операций, например вычисления арифметического среднего и стандартного отклонения. В табл. 8.1 приводятся математические действия, допускаемые различными шкалами. Они перечислены в восходящем порядке, так что статистические операции, возможные на более низком уровне, выполняемы и на более высоком, но не наоборот.

В психофизических экспериментах по Стивенсу испытуемого просят оценить интенсивность своих

ощущений непосредственно. Она не вычисляется путем подсчета количества едва заметных различий. Разработаны различные методы подобных прямых психофизических оценок. Согласно одному из них, интенсивность оценивается численно: за нуль берется абсолютный порог, а другие цифры описывают ощущение, вызываемое стандартным стимулом. Важно, что данная шкала не разбита на отрезки, а допускает постепенные (градуальные) изменения. Испытуемый использует такие понятия, как «наполовину» или «вдвое» интенсивнее, и отмечает это соответствующими числами. Данный метод основан на принципе пропорциональности. Полученные результаты заставили Стивенса предположить, что соотношение между интенсивностью ощущения (ψ) и стимула (ϕ) описывается степенной функцией. В соответствии с законом Стивенса

$$\psi = k \cdot (\phi - \phi_0)^a, \quad (4)$$

где ψ —интенсивность ощущения, k —константа, зависящая от шкалы, ϕ —интенсивность стимула, а ϕ_0 —его интенсивность при абсолютном пороге. Показатель степени a , зависящий от сенсорной модальности и условий стимуляции, определяет форму кривой зависимости ψ от ϕ . Например, если он равен 1, соотношение линейное. Если он больше, сила ощущения возрастает быстрее интенсивности стимула (кривая загибается вверх), а если меньше, то наоборот.

Вычертив, соответствующие графики в логарифмической системе координат, получим прямые линии

$$\log \psi = \log k + a \cdot \log (\phi - \phi_0). \quad (5)$$

Из уравнения (5) следует, что данные попадают на прямую линию с координатами $\log (\phi - \phi_0)$ и $\log \psi$. Ее наклон (тангенс угла с осью абсцисс) соответствует показателю степени a .

Степенные функции, выведенные Стивенсом для разных модальностей и качественных типов ощущений, показаны на рис. 8.14. Соответствующие коэффициенты, несомненно, зависят от условий стиму-

Таблица 8.1. Виды шкал и операций, которые они допускают (по [24] с изменениями)

Шкала	Операции	Преобразования	Статистическая обработка	Пример
Номинальная	Идентификация, классификация	Замена одного наименования класса на другое	Число случаев, модальное значение	Номера, присваиваемые игрокам команды
Порядковая	Установление ранга	Манипуляции, при которых ранг не меняется	Медиана, процентиль, ранговая корреляция	Отметки в школе, рейтинг в спорте
Интервальная	Измерение различий	Умножение или сложение констант	Арифметическое среднее, стандартное отклонение	Температура по Цельсию
Отношений	Отношения, доли, кратные	Умножение на константу	Геометрическое среднее	Температура по Кельвину

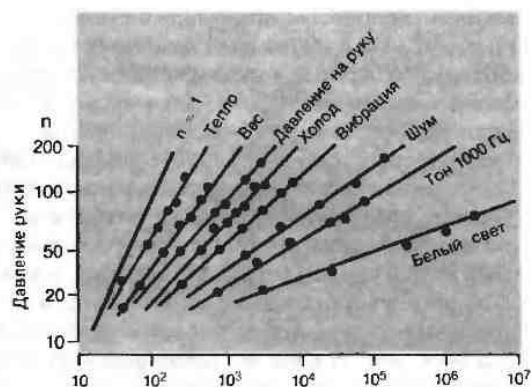


Рис. 8.14. Зависимость интенсивности ощущений от силы стимуляции, определенная посредством межмодального сравнения (по оси ординат указана сила нажатия на ручной динамометр). Показатели степеней различных функций приведены в табл. 8.2. (по [9])

ляции, а кроме того, от испытуемых. Однако, несмотря на это, показатели степени в какой-то мере характеризуют те или иные сенсорные каналы. Различие показателей объясняется диапазоном интенсивностей стимуляции сенсорных систем. Так, сила света может меняться на четыре порядка, в то время как ощущаемое тепло – только в десять раз. Диапазоны интенсивности ощущений, по всей видимости, не столь широки. Возможно, у всех модальностей они сходны по величине. Значит, показатель степени для восприятия яркости должен быть меньше, чем для ощущения температуры.

Межмодальное сравнение интенсивности. В психофизике Стивенса интенсивность стимула одной модальности можно выразить с помощью другой модальности, например яркость света или громкость тона, – силой нажатия руки на динамометр. Подобная процедура – межмодальное сравне-

ние – позволяет выявить дополнительную взаимосвязь между показателями степеней функций Стивенса. Рассмотрим следующий пример. Когда по шкале отношений оценивается громкость, показатель степени оказывается примерно 0,6, а для силы руки – примерно 1,7. Если силу звука представлять в виде давления руки, показатель степени будет равен приблизительно 0,35. Умножение его на соответствующий показатель для силы руки дает примерно величину показателя степени для громкости. Иными словами, при межмодальном сравнении он приблизительно соответствует отношению показателей двух сопоставляемых модальностей:

$$a_r/a_p = a_i; \quad a_r = a_p \cdot a_i, \quad (6)$$

где a_r и a_p – показатели степеней, измеренные непосредственно по шкале отношений (a_r – для тестируемой модальности и a_p – для модальности, посредством которой оценивается интенсивность стимула), а a_i – показатель степени, полученный при межмодальном сравнении.

В табл. 8.2 показатели степеней графиков, показанных на рис. 8.14, приводятся вместе с соответствующими показателями при оценке по шкале отношений. Деление последних на первые дает среднюю величину 1,65, что близко к показателю степени для давления руки при непосредственной оценке. Однако такие измерения не очень точны и сильно зависят от индивидуальных различий испытуемых.

Зрительная аналоговая шкала. Еще один вид межмодального сравнения интенсивностей, который стал широко использоваться при определении функций Стивенса, – отображение оцениваемой интенсивности стимула линейными расстояниями. По результатам этих сравнений разработана зрительная аналоговая шкала. Согласно данному методу, интенсивность стимула, воспринятая испытуемым, оценивается им как некоторое расстояние на прямой

Таблица 8.2. Показатели степенной функции Стивенса для разных стимулов, определенные путем межмодального сравнения интенсивностей (a_i) и оценок по шкалам отношений (a_r) (по [24] с изменениями)

Стимул	Диапазон изменений	Измеренные показатели		
		Шкала отношений, a_r	Сравнение с силой руки, a_i	a_r/a_i
Температура (тепло)	2–14,5 °C выше нейтральной температуры	1,6	0,96	1,67
Вес предмета	0,28–4,8 Н	1,45	0,79	1,83
Давление на поверхность ладони	2,5–25 Н	1,1	0,67	1,64
Температура (холод)	3,3–30,6 °C ниже нейтральной температуры	1,0	0,6	1,67
Вибрация 60 Гц	17–47 дБ отн. порога	0,95	0,56	1,70
Громкость шума	55–95 дБ отн. 0,0002 дин/см ²	0,6	0,41	1,46
Громкость тона 1000 Гц	47–87 дБ отн. 0,0002 дин/см ²	0,6	0,35	1,71
Яркость (белый свет)	56–96 дБ отн. 10 ⁻¹⁰ Л	0,33	0,21	1,57
Сила руки (динамометрия)		1,7		

линии (обычно она берется длиной 10 см). Поскольку показатель степени, измеренный непосредственно при оценке расстояний, составляет около единицы, его оценки в данном случае примерно такие же, как и в методе численной оценки, описанном в начале этого раздела.

8.4. Интегративная сенсорная физиология

До сих пор в данной главе рассматривались два отдельных направления – «объективная» и «субъективная» сенсорные физиологии. Одно из них изучает *функции сенсорных систем*, другое – *субъективное восприятие*. Ранее отмечалось, что два этих аспекта либо взаимодействуют друг с другом (дуализм), либо просто относятся к разным проявлениям работы мозга (монизм). Успехи сенсорной физиологии никогда не будут вполне удовлетворительными, если ограничиваться только одной ее стороной; в конечном счете должно быть найдено соответствие между обеими.

Интегративные подходы к сенсорной физиологии могут иметь ряд отправных точек:

- общие концепции;
- перцептивные явления, для которых подыскиваются нейрофизиологические корреляты;
- нейрофизиологические функциональные комплексы, характер влияния которых на восприятие выясняется.

В этой главе мы приведем только один пример важного интегративного аспекта сенсорной физиологии. Вернемся к понятию, центральному как для объективной, так и для субъективной реальности, – порогу. В разделе субъективной сенсорной физиологии предложена гипотеза о нейрофизиологической (т.е. объективной) основе абсолютного порога. В соответствии с ней, данный порог превышает только тогда, когда возбуждение в сенсорном канале различимо выше уровня спонтанной активности в нем (см. с. 188). Проверка этой гипотезы – типичная задача интегративной сенсорной физиологии. S-образная форма психометрической функции (рис. 8.11) свидетельствует о том, что статистический процесс действительно играет свою роль в восприятии слабых стимулов. Отражает ли он спонтанную активность нейронов ЦНС или, напротив, изменчивость функционирования рецепторов на периферии тела?

Один из возможных методов ответа на этот вопрос – микронейрография, т.е. регистрация активности первичных афферентов в периферических нервах испытуемых [17, 18]. Например, если построить график частоты ответов быстро адаптирующихся механорецепторов кожи ладони (БА-рецептор, см. с. 199) на слабые дозированные тактильные стимулы, получится S-образная пороговая

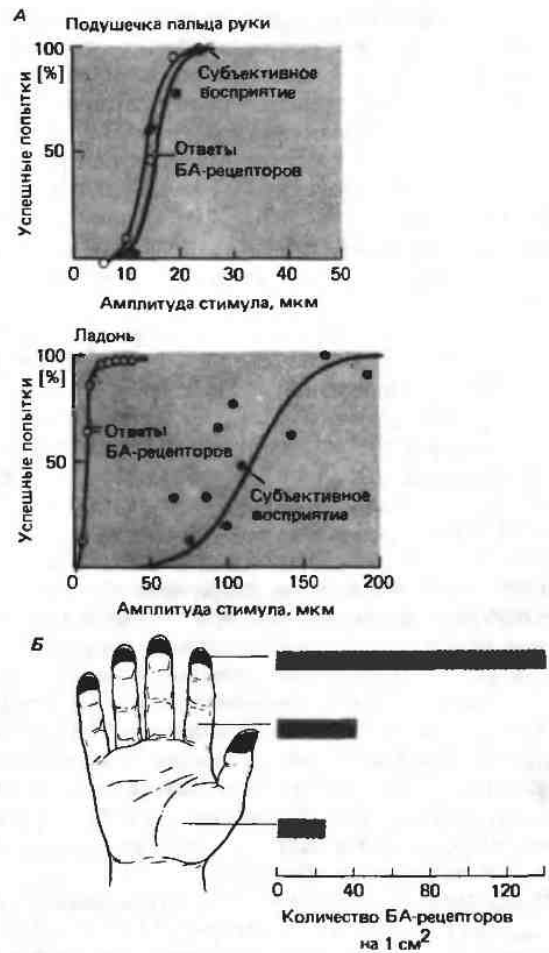


Рис. 8.15. Пороговые и психометрические функции быстро адаптирующихся механорецепторов кожи. А. Психофизические измерения порогов и ответы кожных афферентов, записанные одновременно в микронейрографическом эксперименте. Б. Плотность иннервации рецепторов в разных участках поверхности руки (данные Vallbo, Johansson из [18])

кривая, напоминающая «психометрическую функцию» ощущения (рис. 8.15). По ней можно определить абсолютный порог для данного типа рецептора. Одна и та же форма обеих кривых показывает, что, по крайней мере частично, разброс в его психометрических измерениях связан с самими рецепторами. С помощью микронейрографии нейронная и субъективная функции определяются одновременно у одного и того же испытуемого. Когда такой эксперимент выполняется с БА-рецепторами пальца, обе они почти совпадают. Следовательно, в данном случае спонтанная активность центральных нейронов, видимо, не влияет на изменчивость порога. Результат оказывается совсем иным, если ответы БА-рецепторов ладони, которые примерно

так же чувствительны, как и на пальцах, сравнить с соответствующими порогами ощущений; психометрическая функция смещена вправо, а значит, в ЦНС происходит дополнительная потеря информации—либо при синаптической передаче, либо за счет увеличения общей спонтанной активности.

Даже если механический стимул действует на небольшой участок пальца или ладони, будут возбуждаться несколько БА-рецепторов. Поскольку подушечки пальцев руки относятся к важнейшим органам осязания, а ладонь—нет, густота кожных рецепторов выше в пальцах, чем в ладони (рис. 8.15). По той же причине пальцы рук представлены более обширными группами нейронов в соматосенсорной проекционной зоне коры. Следовательно, информация от них передается по большему числу параллельных каналов; это может компенсировать потери информации при ее передаче через синапсы ЦНС.

Микронейрографические исследования кожных ноцицепторов человека с немиелинизированными афферентами показали, что при раздражении обширной области способность одиночного рецептора неодинаково отвечать на тепловые стимулы примерно соответствует способности испытуемого ощущать различную их болезненность [16], тогда как при раздражении пучком лазера точечной зоны ноцицепторы оказываются чувствительнее сознания [10]. Эти данные снова указывают на компенсацию потерь информации в центральной нервной системе за счет параллельной передачи.

Итак, сравнение порогов для афферентных нервных волокон и ощущений говорит, что в сенсорных системах с наилучшей разрешающей способностью потеря информации при ее обработке в ЦНС практически нет. По всей вероятности, нейронные процессы, связанные с фокусированием внимания (см. с. 185), также уменьшают эти потери в отдельных сенсорных каналах.

8.5. Литература

Учебники и руководства

1. *Gescheider G. A.* Psychophysics: method and theory, New York, John Wiley & Sons, 1976.
2. *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. I. Principles of Receptor Physiology (Ed. *W. R. Loewenstein*), Berlin—Heidelberg—New York, Springer, 1971.
3. *Hensel H.* Allgemeine Sinnesphysiologie, Hautsinne, Gesch-

mack, Geruch, Berlin—Heidelberg—New York, Springer, 1966.

4. *Keidel W. D.* Sinnesphysiologie, Teil I, Allgemeine Sinnesphysiologie, Visuelles System, Berlin Heidelberg—New York, Springer, 1971.
5. *Shepherd G. M.* Neurobiology, New York—Oxford, Oxford University Press, 1983.

Оригинальные статьи и обзоры

6. *Attneave F.* Multistability in perception, Scientific American, Dec. 1971, S. 63—71.
7. *V. Bekegy G.* Mach band type lateral inhibition in different sense organs, J. gen. Physiol., 50, 519 (1967).
8. *Blough D. S.* Dark adaptation in the pigeon, J. comp. Physiol., Psychol., 49, 425 (1956).
9. *Blough D. S., Yager D.* Visual psychophysics in animals. In: *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. VII/4, Visual Psychophysics (Eds. *D. Jameson, L. M. Hurwich*), Berlin—Heidelberg—New York, Springer, 1972.
10. *Bromm B., Jahnke M. T., Treede R.-D.* Response of human cutaneous afferents to CO₂ laser stimuli causing pain, Exp. Brain Res., 55, 158—167 (1984).
11. *Churchland P. S.* Neurophilosophy. Toward unified science of the mind-brain, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1986.
12. *Eccles J. C.* The wonder of being human. Our brain and our mind, New York—London, The Free Press, 1984.
13. *Fiorentini A.* Mach-band phenomena. In: *Handbook of Sensory Psychology*, Vol. VII/4, Visual Psychophysics (Eds. *D. Jameson, L. M. Hurwich*), Berlin—Heidelberg—New York, Springer, 1972.
14. *Gardner M.* Science good, bad and bogus, Oxford University Press, Oxford, 1983.
15. *Green D. M., Swets J. A.* Signal detection theory and psychophysics, New York, John & Sons (Pb.), 1966.
16. *Gybel J., Handwerker H. O., Van Hees J.* A comparison between the discharges of human nociceptive nerve fibres and the subject's ratings of his sensations, J. Physiol., 292, 193—206 (1979).
17. *Hagbarth K. E., Vallbo A. B.* Mechanoreceptor activity recorded percutaneously with semimicroelectrodes in human peripheral nerves, Acta Physiol. Scand., 69, 121—122 (1967).
18. *Handwerker H. O.* (Ed.). Nerve fiber discharges and sensations, Hum. Neurobiol., 3 (1983).
19. *Loewenstein W. R.* Biological transducers, Scientific American, 203, 99—108 (1960).
20. *McCloskey D. I., Cross M. J., Honner R., Potter E. K.* Sensory effects of pulling or vibrating exposed tendons in man, Brain, 106, 21—38 (1983).
21. *McNicol D.* A primer of signal detection theory, London, George Allen & Unwin. Pb., 1972.
22. *Popper K. R.* The logic of scientific discovery, New York—Hagerstown—London, Ind Harper Torchbooks ed., Harper and Row Pb, 1968.
23. *Popper K. R., Eccles J. C.* The self and its brain, Berlin—Heidelberg—New York, Springer International, 1977.
24. *Stevens S. S.* Psychophysics, New York—London—Sydney—Toronto, John Wiley, 1975.

М. Циммерман

В этой главе рассмотрены кожная чувствительность, чувствительность внутренних органов (висцероцепция, или интероцепция) и глубокая чувствительность мышц и суставов (проприоцепция). Ощущения, обеспечиваемые кожей, создают связь с внешним миром. Посредством *осознания* (тактильных ощущений) мы узнаем о трехмерных особенностях нашего окружения; *терморецепция* — это восприятие тепла и холода; чувство боли, или *ноцицепция* (гл. 10), служит для распознавания потенциально опасных стимулов. *Висцероцепция* позволяет определять некоторые аспекты нашего внутреннего состояния, например наполнение или опорожнение пищеварительного тракта, недостаток кислорода, перебои в работе сердца. *Проприоцепция* дает возможность следить за положением и движением наших суставов. Не вся сенсорная информация такого рода осознается; она нужна и для многих регуляторных процессов, протекающих бессознательно. Проприоцепция и осознание участвуют в *двигательной координации* (см. гл. 5), терморецепция используется для *автоматической регуляции температуры тела* (см. гл. 25), дыхание изменяется на основе информации о содержании газов в крови, а болевые стимулы вызывают *защитные реакции* (см. гл. 5). Интеграция разных элементов сенсорной информации, поступающей от кожи и суставов, создает наше субъективное впечатление о собственном теле как едином целом — образ тела. Висцероцепция в этом процессе играет, по-видимому, лишь незначительную роль.

По своим возможностям соматовисцеральная чувствительность сравнима с любой другой сенсорной модальностью. Обычно ее называли «низшей», чтобы обозначить отсутствие сложных специализированных сенсорных органов, но в свете современных знаний такой подход не верен.

9.1. Психофизика кожной механорецепции

Чувствительность кожной иннервации к механическим стимулам можно измерять по ответам испытуемых. Например, методы психофизики (см. гл. 8) применимы для определения абсолютного порога, субъективной интенсивности и пространственного разрешения тактильного восприятия. Получаемые результаты можно затем соотнести с процессами в нервной системе, выявляемыми нейрофизиологическими опытами [36, 38]. Эти измерения важны и

для клиники, поскольку отклонения от нормы часто указывают на неврологические расстройства [20].

Пороги и субъективная интенсивность тактильных стимулов

Абсолютный порог для тактильного стимула можно измерить калиброванными волосками — по методу, который ввел в психофизику в XIX в. немецкий физиолог Макс фон Фрей (Max von Frey) (рис. 9.1, А). В современных стимуляторах высокоточные движения раздражающего стерженька обеспечиваются электромагнитом (рис. 9.1, Б). Стержень обеспечивает воздействие градуированной интенсивности с заданной временной характеристикой, например одиночные импульсы или ритмичные нажимы с синусоидально изменяющейся интенсивностью (вибрации).

Пороги восприятия, определенные волосками Фрея и вибрациями (200 Гц), генерируемыми электромагнитным стимулятором, приведены для разных частей тела в табл. 9.1. Кончики пальцев воспринимают вибрацию амплитудой менее 1 мкм. Относительная чувствительность разных частей тела весьма неодинакова. Кроме того, разные по своей природе стимулы демонстрируют неодинаковую чувствительность одного и того же места (табл. 9.1). Это объясняется тем, что околопороговая вибрация и волоски Фрея стимулируют разные типы механорецепторов.

Психофизическая функция интенсивности. Для надпороговых механических раздражителей кожи отношение **интенсивностей ощущения и стимула** можно измерить методами, описанными в гл. 8. Один из таких опытов иллюстрирует рис. 9.2. Субъективно ощущаемая (оцениваемая) интенсивность стимула сопоставлена на графиках с амплитудой стимуляции давлением для двух испытуемых (А и Б). Способность воспринимать различия в интенсивности стимула, возможно, основана на передаточных характеристиках афферентных систем. Отдельные индивиды значительно различаются по психофизическим оценкам интенсивности; это выражается различными показателями степенных функций, описывающих полученные данные (см. с. 193).

На результат могут повлиять условия опыта, а также инструкции, полученные испытуемым. Сравнения с нейро-

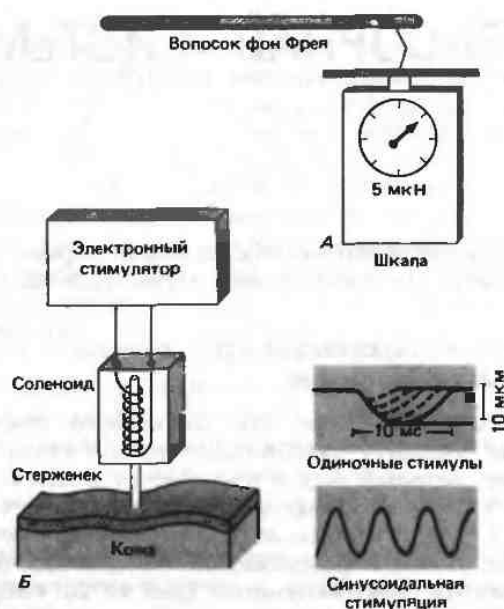


Рис. 9.1. Измерение кожной чувствительности. А. Набором волосков Фрея разной толщины можно измерить порог восприятия прикосновения. Результаты выражаются количественно путем калибровки на шкале чувствительности силы, при которой волосок начинает сгибаться. Б. Электромеханический прибор для точно градуированной механической стимуляции кожи. Ток, проходящий через катушку в магнитном поле, вызывает ее смещение на строго определенную величину (как в громкоговорителе). Электрические волны произвольно выбранной формы преобразуются в движения стерженька

Таблица 9.1. Пороги восприятия механической стимуляции кожи человека

Участок тела	Точечная стимуляция ¹⁾ волосками Фрея, мг	Стимуляция площади 1 см ² вибратором ²⁾ с частотой 200 Гц, мкМ
Нос	5,3	4,7
Лоб	7,8	4,2
Кончик пальца	36	0,07
Ладонь	77	0,07
Плечо	34	2,2
Подошва	164	0,45
Икра	112	5,6
Вентральная поверхность бедра	66	2,8
Грудь	42	1,7
Живот	21	5,2
Плечо	26	1,4

¹⁾ Данные по точечной стимуляции — Weinstein [11].

²⁾ Данные по вибрационной стимуляции — Wilska, Acta Physiol. Scand., 31, 285, 1954.

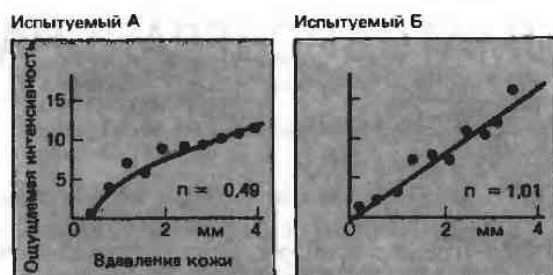


Рис. 9.2. Психофизические опыты для оценки интенсивности стимула. Испытуемый выражает ощущаемую им силу давления на ладонь (здесь — длительностью 1 с) числом на произвольно выбранной шкале (ось ординат). Объективную интенсивность стимула (ось абсцисс) меняли в случайном порядке. Кривые (красные) — степенные функции, соответствующие полученным данным с показателем степени n , отмеченным на графиках (по Knibestöl, Vallbo в [25] с изменениями)

физиологическими данными не показывают зависимость этих различий от особенностей афферентных систем испытуемых.

Пространственное разрешение тактильных стимулов

Для получения меры пространственного разрешения пригодны различные тесты по распознаванию пространственных деталей тактильных стимулов. В одном из часто применяемых тестов используется циркуль, двумя кончиками которого одновременно прикасаются к коже (рис. 9,2, А) для определения двухточечного порога [11]. Испытуемый должен, не глядя, ответить, в одной или в двух точках до него дотронулись. С помощником вы можете провести этот опыт на себе и определить минимальное расстояние между двумя точками, на котором они еще ощущаются раздельно. Например, когда между концами циркуля расстояние меньше 5 см, оба стимула на спине ощущаются обычно как один. Двухточечный порог на разных частях тела неодинаков (рис. 9,3, Б). Это обусловлено особенностями иннервации разных областей кожи и связанным с ней характером соединения афферентных волокон в ЦНС (с. 211, 212).

Клинические тактильные тесты [20]. При рутинном клиническом тестировании к коже слегка прикасаются (например, ваткой) и пациента спрашивают о том, что он ощущает и где находится раздражитель. Пространственное разрешение оценивается по распознаванию цифр или букв разной величины, вычерчиваемых на коже тупым стержнем.

Вибрационная чувствительность определяется электромагнитным вибратором типа изображенного на рис. 9.1, Б. Врач измеряет как абсолютный порог ощущения вибрации (см. табл. 9.1), так и порог различия изменений в ее частоте. В случае полиневропатии, например, восприятие вибрационных стимулов нарушено.

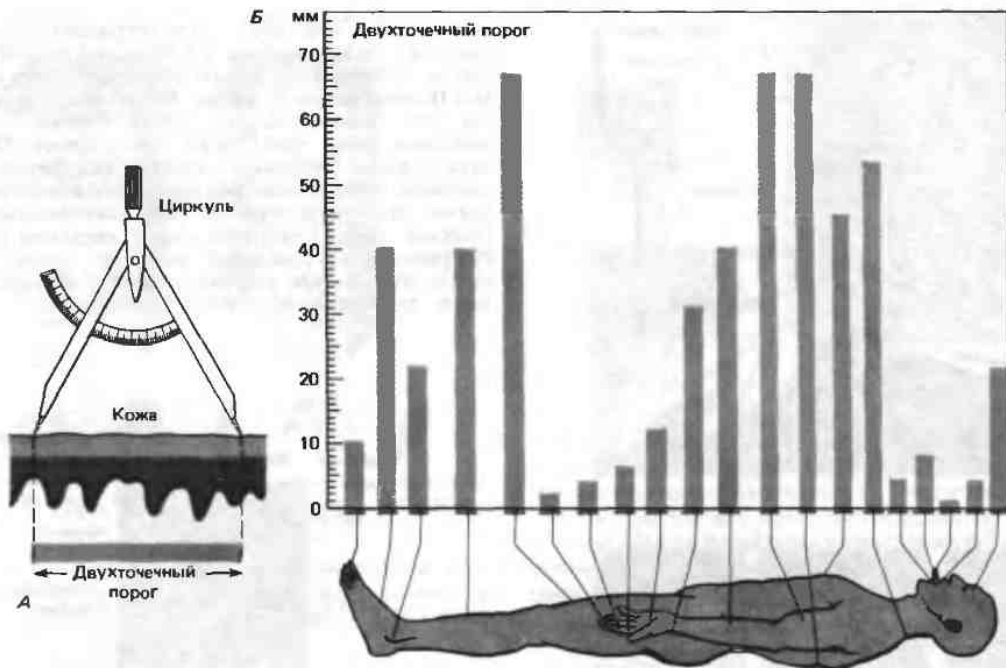


Рис. 9.3. Двухточечный порог кожи. **А.** Кончики циркуля, разведенные на разные расстояния, неоднократно прикасаются к коже. Двухточечный порог – наименьшее расстояние, при котором испытуемый может определить, что стимулируются две точки, а не одна. **Б.** Изменчивость двухточечного порога кожи в зависимости от участка тела человека (с изменениями по [22]; данные Е. Н. Weber, Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin, 1835, p. 152)

9.2. Кожные механорецепторы

Исследования на человеке и животных привели к хорошему пониманию физиологической функции и гистологического строения механорецепторов кожи и обнаружили между ними корреляцию. Кожа млекопитающих содержит несколько основных типов механорецепторов, рассматриваемых ниже [2, 9, 16, 25, 27, 36, 38].

Типы низкопороговых механорецепторов кожи

Нейрофизиологические опыты показали, что лишенная волос кожа крыс, кошек, обезьян и людей содержит три основных типа механорецепторов с афферентами группы II (АВ). Их называют рецепторами МА, БА и ТП. МА означает **медленно адаптирующийся**; при долговременном воздействии механического стимула (давления; например, давления веса тела на подошву) такой рецептор посылает по своему афферентному волокну непрерывный поток импульсов. БА – это **быстро адаптирующийся** рецептор, реагирующий только на механические стимулы, которые изменяются во времени. ТП означает **тельца Пачини**, гистологически выявленные структуры, функционирующие как **очень быстро адаптирующиеся** механорецепторы.

Нейрофизиологические исследования этих рецепторов можно проводить на наркотизированных животных или бодрствующих испытуемых-добровольцах (рис. 9.4). Регистрируются импульсы в афферентном волокне и анализируется их соотношение со специфической механической стимуляцией кожи. В опытах на животных обнажается кожный нерв (например, подошвенный нерв задней лапы), который расщепляется под препаровальной лупой до тех пор, пока во время реакции на его электрическое раздражение не станет возможным определить активность одиночного волокна. Она характеризуется потенциалами действия типа «все или ничего». У испытуемых металлический микроэлектрод с диаметром кончика около 1 мкм вводится через кожу в нерв, например в лучевой нерв около кисти (рис. 9.4, А). Если электрическое или естественное раздражение кожи вызывает потенциалы действия одинаковой величины, значит, регистрируется реакция его одиночного волокна.

Рецепторы силы, скорости и ускорения. Функциональные свойства перечисленных выше типов рецепторов можно характеризовать, применяя механические стимулы в виде трапециевидной волны (рис. 9.5), генерируемые электромагнитным стимулятором (рис. 9.1, Б). Его стержень, двигаясь из своего исходного положения, вдавливается в кожу с постоянной скоростью на определенную глубину (S) и останавливается. Такой стимул включает фазу постоянной скорости (dS/dt , первая производная расстояния S по времени), за которой следует фаза плато с постоянной деформацией кожи (S). При

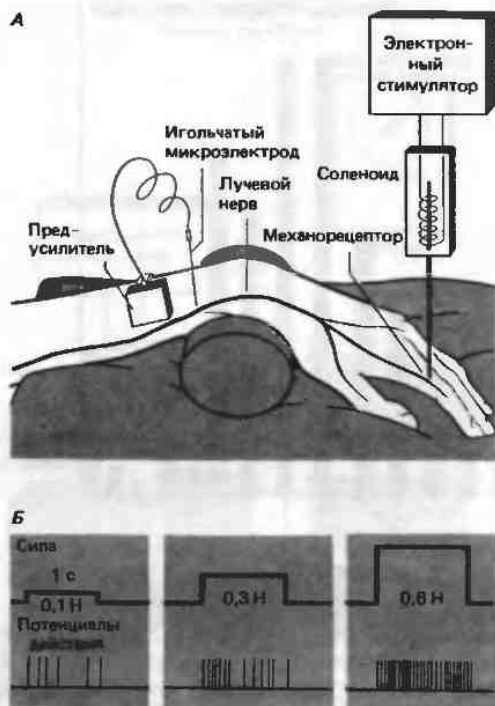


Рис. 9.4. Микронейрография нервов человека. А. Кончик микроэлектрода (например, вольфрамовый) вводится через кожу в кожный нерв (например, лучевой) бодрствующего испытуемого. Потенциалы действия одиночных нервных волокон можно зарегистрировать с помощью усилителя. Импульсация в ответ на раздражение электромеханическим стимулятором (рис. 9.1, Б) количественно характеризует работу механорецепторов кожи. Б. Ответы рецептора МА в коже на стимулы разной интенсивности длительностью 1 с (А: по Handwerker в [39] с изменениями)

переходах между движением и неподвижностью стержня скорость меняется, т.е. возникают ускорения (d^2S/dt^2 , вторая производная расстояния S по времени).

В фазе плато реагируют только рецепторы МА; частота их импульсации отражает степень деформации кожи (силы, или давления). Рецепторы БА активируются только при движении стержня; они реагируют на скорость деформации кожи. Рецепторы ТП обычно генерируют потенциалы только при изменении этой скорости, поэтому в первом приближении их можно считать рецепторами ускорения.

Гистология кожных механорецепторов. В опытах на животных гистологическое исследование, последовавшее за нейрофизиологическими измерениями, выявило морфо-

логический субстрат зарегистрированных реакций (рис. 9.6). Оказалось, что в безволосой (голой) коже приматов рецептор МА-I соответствует диску Меркеля, МА-II – окончанию Руффини, БА – тельцу Мейснера; ТП, как уже говорилось, – это тельце Пачини. В покрытой волосами коже (рис. 9.6, Б) рецепторами МА-I также служат диски Меркеля, но они сгруппированы под характерными, напоминающими бородавки кожными возвышениями диаметром около 0,5 мм – тактильными тельцами Пинкуса-Игго. Рецепторы МА-II здесь опять же тельца Руффини. В оволосенной коже нет телец Мейснера; вместо них развита мощная сенсорная иннервация корней волос – рецепторы волосных фолликулов.



Рис. 9.5. Ответы на стимуляцию механорецепторов в лишенной волос коже приматов. Четыре типа механорецепторов по-разному реагируют на трапециевидный цикл деформации кожи. Гистологическая структура, связанная с каждым из них, указана справа (рис. 9.6). Временной ход вдавления кожи (S), создаваемого электромеханическим стимулятором (рис. 9.1, Б), изображен внизу

Кодирование сенсорной информации в механорецепторах

С увеличением амплитуды деформации кожи частота импульсации рецепторов МА растет (рис. 9.4, Б); следовательно, они регистрируют силу, или давление, т.е. служат рецепторами интенсивности. В двойной логарифмической системе координат (например, на рис. 9.7, Б) соотношение между интенсивностью стимула (I) и частотой импульсации (E) обычно представлено прямой линией; значит, оно выражается степенной функцией типа $E = \text{const} \cdot I^n$. Поскольку рецепторы МА продолжают реагиро-

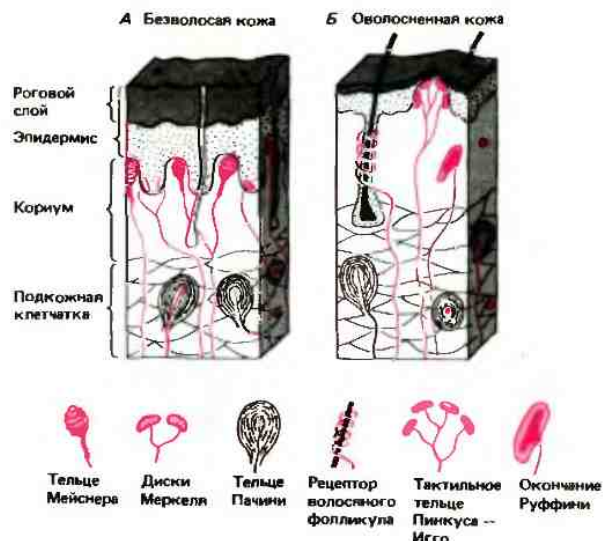


Рис. 9.6. Гистология кожных механорецепторов. Схематически показаны положение и строение разных их типов в лишенной волос (А) и оволосенной (Б) коже. Подробности в тексте

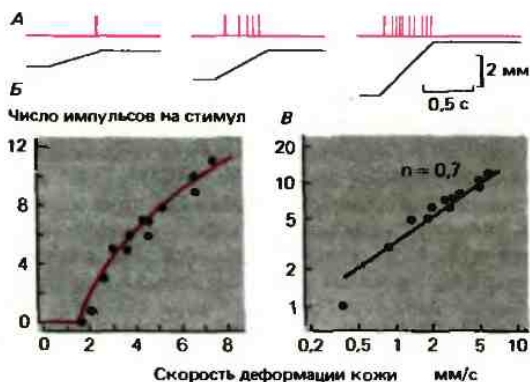


Рис. 9.7. Рецептор скорости БА-типа. А. Импульсация БА-рецептора кошки (вверху) в ответ на разные скорости деформации кожи (внизу), вызываемой электро-механическим стимулятором (рис. 9.1, Б). Б. Число потенциалов действия в зависимости от скорости деформации кожи. В. График 9.7, Б в двойной логарифмической системе координат. Пороговая скорость деформации (1,6 мм/с) вычтена из данных по оси абсцисс. Показатель n степенной функции определен по наклону линии, соответствующей полученным данным [38]

вать, пока сохраняется деформация (рис. 9.4, Б), они сигнализируют также о ее продолжительности. В более подробных исследованиях эти рецепторы были разделены на два класса – МА-I и МА-II [2, 9]. Первые лучше всего реагируют на деформацию, перпендикулярную поверхности кожи, а вторые более чувствительны к ее растяжению.

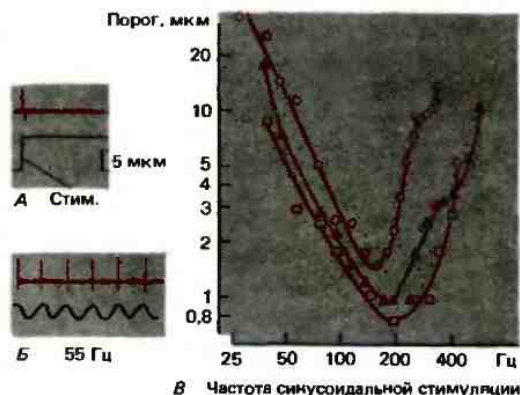


Рис. 9.8. Ответы ТП-рецепторов на механическую стимуляцию кожи. А. Одиночный импульс в ответ на прямоугольную стимуляцию. Б. Ритмичный ответ: один импульс на каждый цикл синусоидальной стимуляции. В. Зависимость пороговых интенсивностей стимула (ось ординат) трех ТП-рецепторов лапы кошки от частоты синусоидальной механической стимуляции (ось абсцисс). Шкалы координат логарифмические (по Jänig, Schmidt, Zimmermann, Exp. Brain Res. 6, 100, 1968 с изменениями)

Рецепторы БА и волосяных фолликулов реагируют только на движение кожи или волос; неподвижный стержень их не возбуждает (рис. 9.5 и 9.7). Поскольку частота их импульсации растет со скоростью (dS/dt) движения (рис. 9.7, Б), их можно называть рецепторами скорости. В двойной логарифмической системе координат график стимул-реакция обычно линейный (рис. 9.7, В); иначе говоря, импульсация рецептора и скорость смещения связаны между собой степенной функцией. Эти рецепторы адаптируются к неизменной стимуляции (ее квадратным волнам) за 50–500 мс.

Рецептор ТП обычно реагирует только на изменение скорости механической стимуляции (рис. 9.5), т.е. на ускорение (d^2S/dt^2). Поэтому его называют рецептором ускорения. При синусоидальной стимуляции (рис. 9.8) потенциалы действия генерируются синхронно каждому ее циклу; минимальная требуемая для этого амплитуда синусоидальных колебаний стержня резко снижается при повышении их частоты (рис. 9.8, В); следовательно, адекватный стимул здесь – именно ускорение смещения кожи. Порог минимален для частот около 200 Гц и снова возрастает при более высоких. Рецептор ТП можно также называть рецептором вибрации.

Такие рецепторы, как МА, которые сигнализируют главным образом об интенсивности раздражения, а не о его изменении во времени, называют по аналогии с техническими датчиками пропорциональными (П-рецепторами), а рецепторы типа БА – дифференциальными (Д-рецепторами). Рецепторы, реагирующие на статические и динамические компоненты стимула, относят к типу ПД.

Таким образом, три основных типа механорецепторов кодируют и передают в ЦНС разные свойства стимула: *интенсивность*, или *амплитуду* (S), *скорость* (dS/dt) и *ускорение* (d^2S/dt^2) деформации кожи. Похоже, что при сложных раздражениях, например при тактильном обследовании тела активно движущимися пальцами [2, 5, 27], возбуждаются все три типа механорецепторов и осязание основано на оценке и синтезе в ЦНС сигналов, поступающих от всех них.

Рецептивные поля и плотность иннервации механорецепторов

Область, в которой стимул данной интенсивности способен возбудить механочувствительное афферентное волокно, называется его **рецептивным полем**. Оно приблизительно соответствует анатомической протяженности всех окончаний этого волокна. Например, один афферент связан с двумя-тремя тактильными тельцами оволосенной кожи, а все 30–50 дисков Меркеля такого тельца иннервируются одной коллатералью. Концевые разветвления гораздо протяженнее у рецепторов волосяных фолликулов: каждый афферент может отходить от многих фолликулов, и каждый фолликул иннервируется несколькими афферентными волокнами. У человека рецептивные поля афферентов БА и МА-I в голой коже самые мелкие, площадью в среднем 12 мм², с небольшими ее различиями на кончиках пальцев и ладони [36]. Рецептивные поля афферентов МА-II и ТП приблизительно в 10 раз крупнее.

Какие свойства рецепторов определяют **пространственное разрешение**, измеряемое двухточечным порогом? Согласно результатам различных исследований, величина рецептивного поля здесь не главное; решающую роль играет плотность иннервации (т.е. число афферентных волокон на 1 см² поверхности кожи). Валлбо (Vallbo) с сотрудниками, проведя микронейрографические измерения у людей, пришли к выводу, что пространственному разрешению на разных участках кисти соответствует только плотность афферентов БА и МА-I (рис. 9.9). Поскольку человек, как известно, лучше всего распознает предметы на ощупь подвижными пальцами, можно предположить главную роль в этом рецепторов БА (телец Мейсснера) [2, 25, 36].

9.3. Психофизика терморецепции

Терморецепция (температурная чувствительность) кожи включает два качественных типа — **чувство холода** и **чувство тепла** [6, 11, 12, 25]. Сейчас известно, что в коже человека есть *специфические холодовые и тепловые точки*, в каждой из которых можно вызвать ощущение только холода или только тепла. *Холодовых точек* больше, чем *тепловых*.

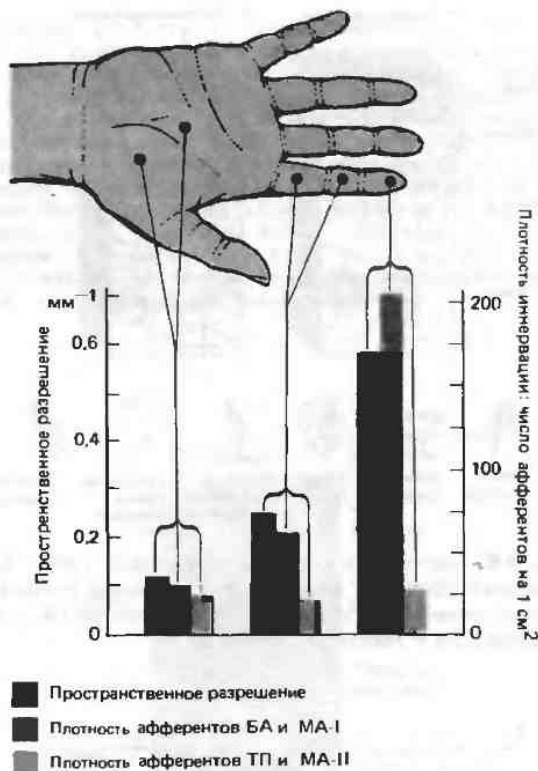


Рис. 9.9. Плотность иннервации механорецепторов и пространственное разрешение тактильного ощущения. Для разных областей ладони человека колонки показывают густоту иннервации (правая ось ординат) афферентных волокон от рецепторов БА, МА-I, ТП и МА-II, а также пространственное разрешение в тех же участках кожи (левая ось ординат). Густота иннервации определена в большом числе микронейрографических опытов на людях (рис. 9.4, А). Пространственное разрешение здесь — величина, обратная двухточечному порогу в миллиметрах (рис. 9.3) [36]

Например, на 1 см² ладони 1–5 холодовых и только 0,4 тепловых. Наибольшая плотность этих точек обнаружена в самой чувствительной к температуре области — на лице; здесь на 1 см² кожи 16–19 холодовых точек, а одиночных сенсорных точек, реагирующих на тепло, не обнаруживается. Кожная терморецепция вызывает не только ощущения холода или тепла; у теплокровных животных она также участвует в бессознательной **регуляции температуры тела** (см. гл. 25). Восприятие температурных стимулов, включая сопровождающие их регуляторные реакции, обладает **аффективным действием**. Иными словами, они могут казаться приятными или неприятными: человек может мерзнуть или чувствовать освежающую прохладу, согреваться или мучиться от жары.

Погрузившись в теплую ванну (около 33 °C), мы в первые мгновения четко ощущаем тепло, но вскоре его

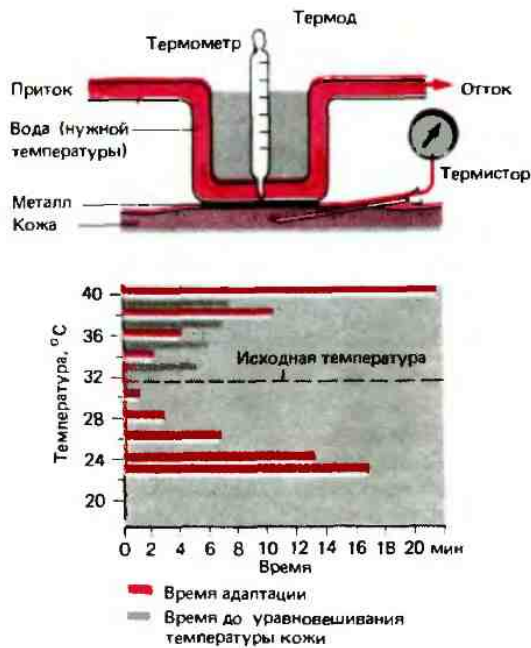


Рис. 9.10. Термод для психофизического исследования терморецепции. Металлическая поверхность, прижатая к коже, может быть разной площади (например, 2 см²); выбранную температуру поддерживают циркулирующей жидкостью из термостата. Подключив термод к другому термостату, можно менять температуру. За ее распределением в коже и изменением во времени можно следить при помощи внутрикожного термистора

восприятие притупляется. С другой стороны, в жаркий летний день вода в бассейне (около 28 °C) сначала кажется прохладной, но вскоре эта реакция сменяется нейтральным ощущением. Следовательно, в определенном диапазоне нагревание или охлаждение вызывают лишь кратковременное чувство тепла или холода. Очевидно, существует почти полная адаптация температурной чувствительности к новой температуре кожи.

Психофизическое исследование терморецепции. В этих опытах применяется термод (рис. 9.10) – наложенная на кожу металлическая пластина, быстро доводимая до желаемой температуры путем, например, пропускания через нее холодной или горячей жидкости или с помощью элемента Пельтье (его температура определяется проходящим током).

Существует температурный диапазон, в котором при постоянстве температурного стимула мы не ощущаем ни тепла, ни холода; иначе говоря, в этой **нейтральной зоне** температурная чувствительность полностью адаптирована. За пределами нейтральной зоны устойчивые температурные ощущения возникают даже при постоянной температуре (ноги могут мерзнуть часами). Верхний и нижний пределы нейтральной зоны для участка кожи площадью 15 см² равны соответственно 36 и 30 °C (рис. 9.11).

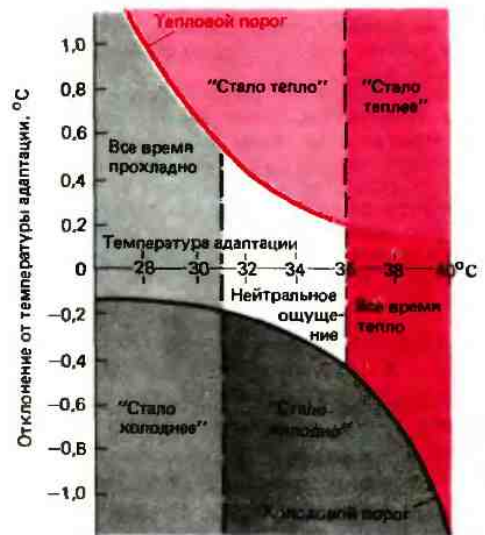


Рис. 9.11. Психофизика терморецепции. Кривые соответствуют порогам ощущения тепла и холода. Начиная от показанной на *оси абсцисс* температуры, к которой кожа была адаптирована, температуру меняли на разную величину (*ось ординат*), чтобы вызвать ощущение тепла или холода. Скорость изменения была не менее 6 °C/мин. Качество ощущения указано для каждого из полей разных оттенков (по Kenshalo в [25] с изменениями)

Устойчивые ощущения тепла и холода. Продолжительное ощущение тепла при температуре кожи выше 36 °C тем сильнее, чем выше эта температура. При температуре около 45 °C чувство тепла сменяется болью от горячего. Когда обширные области охлаждаются до температуры ниже 30 °C, возникает устойчивое ощущение холода; боль от холода возникает при температуре кожи 17 °C и ниже.

Динамические температурные ощущения. Температурные ощущения, испытываемые при изменении температуры кожи, в основном определяются тремя параметрами: ее исходной температурой, скоростью изменения последней и размерами участка, на который действует стимул.

Влияние **исходной температуры** на порог ощущения тепла или холода показано на рис. 9.11. При низкой температуре кожи (например, 28 °C) этот порог для тепла высокий (т.е. требуется сильное изменение температуры), а для холода низкий. При более высокой исходной температуре (*ось абсцисс*) тепловой порог снижается, а холодовой возрастает.

Иными словами, прохладную кожу (скажем, при 28 °C) нужно только слегка охладить (меньше чем на 0,2 °C), чтобы превратить устойчивое чувство холода в ощущение «стало холоднее». Но тот же участок кожи надо нагреть почти на 1 °C для появления чувства тепла. Аналогичным образом, при исходной температуре кожи 38 °C уже незначительное нагревание (менее чем на 0,2 °C)

вызывает ощущение «стало теплее», между тем как для появления чувства холода надо охладить кожу приблизительно на $0,8^{\circ}\text{C}$.

Конечный вывод из рис. 9.11 состоит в том, что изменение температуры кожи до определенного уровня вызывает чувство либо тепла, либо холода в зависимости от ее исходной температуры. Вы легко можете в этом убедиться посредством опыта Вебера с тремя чашками. Наполните одну из них холодной водой, другую тепловатой и третью теплой; затем опустите одну руку в холодную воду, а другую — в теплую. Если теперь перенести обе руки в чашку с тепловатой водой, возникнет отчетливое ощущение тепла в первой руке и холода во второй.

Если скорость изменения температуры превышает примерно $5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, это мало влияет на тепловой или холодовой пороги; при более медленных ее изменениях оба будут постепенно повышаться. Например, если кожа охлаждается на $0,4^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, начиная от температуры $33,5^{\circ}\text{C}$, для появления чувства холода понадобится 11 мин; за это время температура упадет на $4,4^{\circ}\text{C}$. Когда охлаждение идет очень медленно, человек может не заметить, как обширные участки кожи стали совсем холодными (при одновременной потере тепла телом), особенно если его внимание отвлечено чем-то другим. Предположительно этот фактор действует, когда человек простужается.

9.4. Терморецепторы

У млекопитающих и многих других видов животных есть специфичные тепловые и холодовые терморецепторы, не чувствительные к нетермическим стимулам [2, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 25, 30]. Холодовые обычно иннервируются волокнами группы III (Аδ), а тепловые — группы IV (С). Гистологически на окончаниях холодových рецепторов выявляется специальная структура; для тепловых гистологической специализации пока не обнаружено, — должно быть, они относятся к категории свободных нервных окончаний.

Реакция при постоянной температуре кожи. На рис. 9.12 показана частота импульсации терморецепторов в зависимости от постоянной температуры кожи. Это статическая частота импульсации у тепловых рецепторов возрастает при переходе примерно от 30 до 43°C , а затем резко падает; в пороговой области ощущения боли от горячего (приблизительно 45°C) тепловые рецепторы обычно невозбудимы. Частота импульсации холодových рецепторов повышается по мере падения температуры от 33 – 40°C и достигает максимума при 17 – 26°C (у разных рецепторов). Из-за этого максимума каждая частота разрядов связана с двумя температурами, но тем не менее ЦНС может правильно распознавать холод и на отрезке ниже 17°C . Как — еще неизвестно [7]. Возможно, для этого нужна динамическая реакция холодových ре-

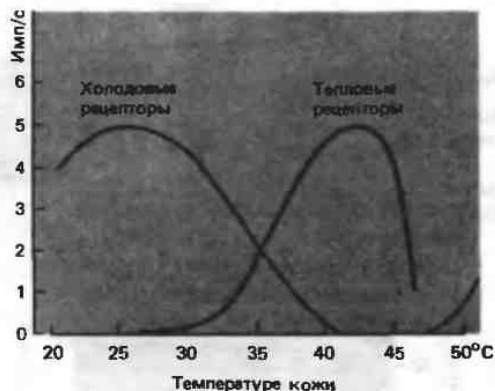


Рис. 9.12. Статические характеристики холодových и тепловых рецепторов в коже обезьяны. Кривые показывают среднюю частоту импульсации в нескольких афферентах каждой популяции рецепторов в зависимости от неизменной температуры тела. Импульсация холодových рецепторов снова возрастает при температурах выше 45°C . Данные получены для одиночных нервных волокон наркотизированных животных (по Kenshalo в [25] с изменениями)

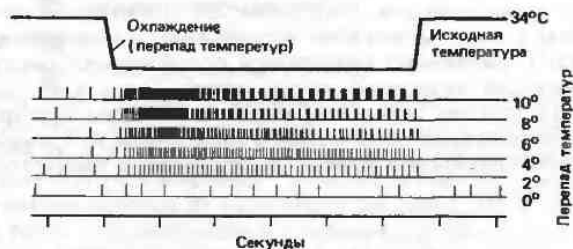


Рис. 9.13. Реакции холодového рецептора кисти обезьяны на кратковременное снижение температуры кожи. Перепады охлаждения были различной величины, а начальная и конечная температуры всегда 34°C . Данные для одиночного нервного волокна срединного нерва наркотизированной обезьяны (Darian-Smith, Johnson, Dykes: J. Neurophysiol, 36, 325, 1973)

цепторов, поскольку даже при температуре ниже максимума статической импульсации охлаждение кратковременно повышает ее частоту. Предполагалось также, что температуры ниже этого максимума распознаются по наличию групповых импульсов (рис. 9.13).

Реакция при изменении температуры кожи. На рис. 9.13 показаны динамические реакции холодového рецептора во время охлаждения и согревания. Сравнение с рис. 9.12 показывает, что частота импульсации зависит не только от температуры (пропорциональный рецептор), но и от скорости ее изменения (дифференциальный рецептор). Это свойство вытекает и из результатов описанных выше психофизических опытов. Поведение тепловых рецепто-

ров при изменениях температуры как в зеркале отражает поведение холодových: при нагревании их импульсация растет выше стационарного уровня, а при охлаждении падает ниже него, после чего возвращается к этому уровню.

Температурные пределы динамической чувствительности терморецепторов отличаются от установленных для статической. Например, при охлаждении кожи ниже максимума статической импульсации холодowego рецептора (рис. 9.12) динамическая частота его импульсации повышается, несмотря на уменьшение ее статического уровня.

Следовательно, в целом выгоднее иметь и тепловые, и холодные терморецепторы, а не однородную их популяцию, поскольку это дает ЦНС значительно более детальную информацию о термических процессах в коже.

Неспецифические терморецепторы. У млекопитающих некоторые механорецепторы, в частности МА-II, возбуждаются и охлаждением [7, 9, 12]. Возможно, их поведение объясняет, почему более холодный из двух в остальном одинаковых грузов, положенных на руку, кажется тяжелее более теплого (иллюзия Вебера).

Очень сильное нагревание (например, слишком горячая вода в ванне) часто вызывает парадоксальное чувство холода. Вероятно, оно возникает потому, что холодные рецепторы, обычно «молчащие» при температуре выше 40°C (рис. 9.12), при быстром превышении ею 45°C дают кратковременную импульсацию, т. е. ведут себя как чувствительные к горячему ноцицепторы (см. гл. 10).

9.5. Висцеральная чувствительность

Спинномозговые и некоторые черепномозговые нервы содержат афференты, идущие от внутренних органов (рис. 9.19 и 9.20). Главные периферические нервы, в которых они проходят, – блуждающий, внутренностный и тазовый. Эфферентные волокна этих нервов относятся к парасимпатической и симпатической системам, а афферентные – к другой.

Информация, проводимая висцеральными афферентами, используется главным образом для вегетативных регуляторных процессов, управляющих кровообращением, дыханием, пищеварением, электролитическим и водным балансами. Эти во многом бессознательные функции рассматриваются в других главах.

Активность висцеральных афферентов до некоторой степени воспринимается сознательно (рис. 9.14). Это могут быть ощущения, обусловленные непосредственно данными волокнами или же вызванные опосредованно рефлексом с их участием. По логике вещей висцеральные афференты действуют на наше сознание тем сильнее, чем больше мы способны противодействовать регуляторным нарушениям сознательными поведенческими реакциями. Сильная, потенциально вредная стимуляция внутренних органов воспринимается как боль (см. гл. 10); при недостаточном потреблении пищи или



Рис. 9.14. Уровни висцероцепции. Активность висцероцепторов (рецепторов во внутренних органах) включена в разные функциональные системы и осознается в разной степени. Бессознательные регуляторные процессы можно ощущать косвенно по их эффектам

воды активность висцеральных афферентов (например, глюкозных рецепторов или осморорецепторов) вызывает «общие» ощущения голода или жажды (см. гл. 14); заполнение мочевого пузыря в конце концов побуждает нас его опорожнить. В диапазоне между этими конкретными восприятиями и полностью бессознательными регуляторными реакциями висцеральные афференты вызывают также неспецифические приятные или неприятные ощущения, в общем определяемые как самочувствие и обычно сильно влияющие на эмоциональное состояние.

Сердечно-сосудистая система. В регуляции давления и объема крови участвуют механорецепторы в аорте, сонной артерии и предсердиях (см. гл. 20). Их непрерывную активность мы не осознаем. Однако в некоторых особых ситуациях нами ощущается собственная сердечная деятельность, например при сильном физическом или психическом напряжении. В этом восприятии сердцебиений, вероятно, также участвуют механорецепторы в коже и мышцах, возбуждаемые значительными изменениями формы и положения сердца, а также пульсацией артерий. Речь идет о непрямом восприятии активности висцеральных афферентов через запускаемые ими рефлекс.

Легочная система. Афференты, регулирующие дыхание, – это прежде всего хеморецепторы в артериальной системе и, возможно, также в мозге, возбуждающиеся понижением парциального давления O_2 и повышением его у CO_2 . Активность этих рецепторов тоже, как правило, не ощущается.

Только когда парциальное давление CO_2 резко возрастает и/или воздухоносные пути перекрываются (например, при астме), человек чувствует, как задыхается. Снижение парциального давления O_2 из-за недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе (например, при восхождении на высокую гору или при падении давления в кабине самолета) не ощущается, даже если оно настолько сильно, что вызывает полубессознательное состояние. Следовательно, непосредственное участие хеморецепторов, анализирующих кровотоки, в появлении одышки маловероятно; воспринимается скорее недостаток двигательного выполнения дыхательной программы. Ритмичные дыхательные движения осознаются, вероятно, благодаря возбуждению многих механорецепторов в грудном скелетно-мышечном аппарате и коже.

Желудочно-кишечная система. По своему эмбриологическому происхождению желудочно-кишечный тракт — часть поверхности тела. Их функциональное соответствие заключается в том, что при переработке проглоченной пищи на желудок и кишки действует множество стимулов, возникающих во внешней среде. Как и следовало ожидать, механические, тепловые и химические стимулы воспринимаются желудочно-кишечной системой сильнее, чем другими внутренними органами [8]. Особенно отчетливо она реагирует на растяжение; это можно доказать экспериментальным раздуванием баллона, введенного в пищеварительный тракт при помощи катетера. Растяжение желудка вызывает **чувство наполнения**, или **сытости**, растяжение кишечника — **чувство закупорки** (как при кишечных газах). В таких опытах с надуваемым баллоном стимулы иногда ошибочно локализируются испытуемым в зонах Гедда на поверхности кожи (рис. 9.18 и с. 211). Сильная стимуляция желудочно-кишечной системы растяжением или ишемией ощущается как боль, особенно когда вызывает контрактуру гладкой мускулатуры (кишечная боль — см. гл. 10).

Тепловые и химические стимулы воспринимаются главным образом в пищеводе и прямой кишке. Судя по наблюдениям, сделанным в то время, когда операции на органах брюшной полости производились без наркоза, прикосновение к желудочно-кишечным структурам и их пальпация не осознаются.

Почечная система. В области почек и мочеточников человек способен ощущать только боль. Однако, если мочевой пузырь настолько наполнен, что растягивается, возникает потребность его опорожнить, обуславливающая произвольное мочеиспускание (см. также о мочеиспускании и дефекации в гл. 16, с. 361).

Экспериментальная биологическая обратная связь висцеральных функций; теории эмоций. На висцеральные функции типа регуляции кровяного давления или расши-

рения и сужения кровеносных сосудов человек и животные могут воздействовать произвольно, если получают сведения об этих процессах от мониторинговых приспособлений, обычно называемых приборами биологической обратной связи [14]. Например, когда об артериальном давлении сигнализирует отклонение стрелки или звук, человек или животное, получающие вознаграждение в опыте с инструментальным условным рефлексом (см. с. 160), научаются с нескольких попыток повышать или понижать его по желанию. Обычно люди не могут описать, как им это удается. После более продолжительного обучения в таких условиях испытуемый в состоянии изменять свои вегетативные параметры, даже не прибегая к измерительным приборам. Следовательно, регуляторные функции им в конечном счете воспринимаются, но ясно не осознаются.

С учетом таких наблюдений интересно пересмотреть прежнюю психофизиологическую теорию эмоций Джеймса Ланге (James-Lange). Согласно ей, эмоции — это результат восприятия изменений в висцеральной области, вызванных внешним стимулом. Например, страх перед медведем возникает потому, что вид дикого животного приводит к изменениям кровяного давления, частоты сердечбиений, секреции желудочного сока и т.п., о которых висцерорецепторы сигнализируют в ЦНС, тем самым наделяя их эмоциональными «обертонами». Другие эмоции (счастье, печаль, гнев) также обусловлены афферентной информацией о различных «внутренних волнениях» (т.е. вегетативных реакциях).

Многое свидетельствует о том, что основной механизм возникновения эмоций не требует этой периферической петли; например, обнаружено, что даже у больных параплегией с высокоуровневым повреждением спинного мозга эмоциональные реакции нормальные. Однако это не исключает влияния висцеральных афферентов на наше эмоциональное состояние.

9.6. Проприоцепция

Восприятие позы и движения нашего собственного тела называется **проприоцепцией** (а также глубокой, или кинестетической, чувствительностью). Поза определяется углом расположения костей в каждом суставе, устанавливаемым либо пассивно (внешними силами), либо активно (мышечным сокращением). Рецепторы проприоцепции находятся не только в суставах, но также в мышцах, сухожилиях и коже. С их работой сочетаются сигналы от вестибулярного органа, что позволяет определять положение тела в поле земного притяжения. Все эти проприоцепторы участвуют также в нашей сознательной и бессознательной двигательной активности (см. гл. 5). Ниже мы рассмотрим главным образом те проприоцептивные сигналы, которые нами осознаются.

Типы проприоцепции

Чувство позы. Даже с закрытыми глазами мы осознаем углы между костями в наших суставах, а значит, и относительное положение частей тела. Эту способность легко продемонстрировать в простых опытах, выполняемых испытуемыми с закрытыми глазами. Если конечности на одной

стороне тела пассивно или активно придано какое-нибудь положение (например, рука согнута в локте), испытуемый может точно воспроизвести его конечностью на другой стороне. Если попросить его показать на себе определенный участок тела, он сможет это сделать с очень небольшой ошибкой.

Чувство движения. При изменении положения сустава мы воспринимаем и направление, и скорость этого движения. Амплитудный порог такого восприятия зависит от угловой скорости.

В проксимальных суставах мы воспринимаем меньшие изменения угла, чем в дистальных. Порог восприятия для плечевого сустава составляет $0,2-0,4^\circ$ при скорости $0,3^\circ/\text{с}$, а для сустава пальца — $1,0-1,3^\circ$ при скорости $12,5^\circ/\text{с}$. Разницы между порогом для активного и пассивного движений практически нет.

Чувство силы. Благодаря ему мы воспринимаем степень мышечного усилия, нужного для выполнения движения или поддержания позы (например, при разных гравитационных нагрузках), и достаточно хорошо оцениваем вес предметов, поднимая их рукой. Сравнивая вес двух предметов, одновременно поднимаемых обеими руками, мы воспринимаем разницу уже на уровне 3–10%. Если сравниваемые предметы положить на руки, а те на подставку, оценки веса, основанные теперь на афферентной информации от кожных рецепторов, будут значительно менее точны.

Проприоцепторы

Сознательное восприятие движения и положения суставов, по-видимому, обусловлено одновременным действием различных механорецепторов: суставных и кожных рецепторов, мышечных веретен, сухожильных органов. С этим согласуется и то, что соматосенсорное ядро таламуса (вентробазальный комплекс) и соматосенсорная кора SI (разд. 9.10 и 9.11) получают информацию от всех перечисленных выше их типов [15, 31, 32]. В последние годы возникли некоторые разногласия по поводу относительного участия в восприятии каждого из них.

Долго считалось, что проприоцепция обусловлена главным образом **суставными рецепторами**. Эти механорецепторы в суставных капсулах кодируют различные положения или движения суставов. Однако их предполагаемая особая роль в проприоцепции стала оспариваться, когда было установлено, что больные с искусственными суставами различают их положение почти так же, как обычные люди. Более поздние психофизические опыты по восприятию положения и движения суставов подтвердили гипотезу, согласно которой важнейшую роль в нем играют **мышечные веретена**. Воздействуя на мышцы и сухожилия вибрацией, активирующей главным образом мышечные веретена и сухожильные орга-

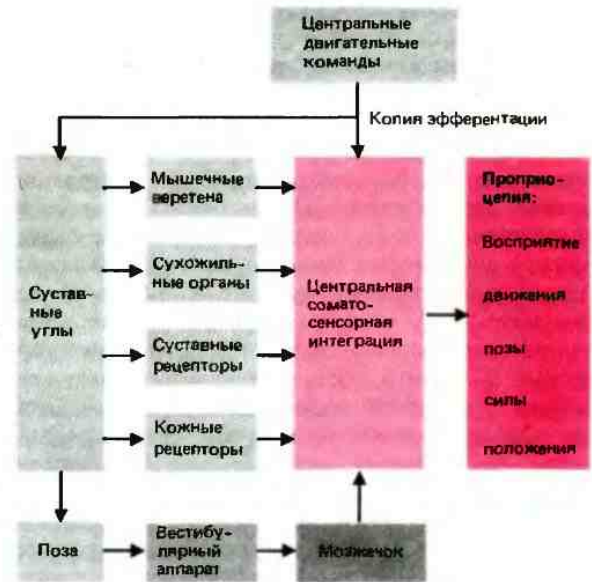


Рис. 9.15. Проприоцепция. Схема афферентных и эфферентных систем, в сочетании создающих осознаваемые проприоцептивные ощущения. Если ощущение, например, движения в суставе сохраняется после того, как один из компонентов системы устранен, из этого не обязательно следует, что он в норме не участвует в формировании данного ощущения. Это соответствует принципу избыточности нервной системы (см. гл. 7)

ны, можно вызывать иллюзии движения в суставах, сбивающие испытуемых с толку [32, 35].

Вывод, вытекающий из многочисленных психофизических исследований и клинических наблюдений, состоит в том, что для проприоцепции ЦНС использует **всю доступную ей нервную информацию** (рис. 9.15). По всей вероятности, афферентные сигналы от мышечных веретен, сухожильных органов, суставных и кожных рецепторов [34] интегрируются, а это приводит к сложному восприятию положения и движения тела. Эфферентная двигательная информация, например команды от двигательной коры, скорее всего, также используется в этом процессе в виде **копии эфферентации**.

9.7. Функциональный и анатомический обзор центральной соматосенсорной системы

Центральную переработку сигналов от периферических рецепторов можно рассматривать на трех функциональных уровнях — **афферентной, интегративной и эфферентной** подсистем. **Афферентный**, или **сенсорный**, уровень соматовисцеральной системы связан со спинным мозгом, стволом мозга, таламусом и корой больших полушарий. Действуют

различные проводящие пути, позволяющие перерабатывать информацию параллельно, используя ее для выполнения разных функций. Периферическая сенсорная поверхность (совокупность всех рецепторов вне ЦНС) проецируется на таламус и кору таким образом, что упорядоченно (**соматотопически**) картируется в ЦНС. Следующие этапы центральной нервной переработки информации соответствуют интегративному и эфферентному уровням. Ассоциативная и лимбическая системы выполняют главным образом **интегративные функции**. Одна из важнейших задач этих систем – сопряжение сигналов от различных сенсорных систем с информацией, хранящейся в памяти. Двигательная и вегетативная системы выполняют **эфферентные функции**. Сложные взаимодействия трех функциональных подсистем, по-видимому, лежат в основе поведения. Оно в присутствии сенсорных стимулов делится на восприятия и реакции с пятью компонентами: *когнитивным* (включающим осознанное различение), *аффективным* (связанным с эмоциями), *мотивационным* (связанным с побуждениями, или драйвами), *двигательным* и *вегетативным*.

Дихотомия в восходящей центральной соматовисцеральной системе. Афферентные нервные волокна от туловища и конечностей идут в спинной мозг по спинномозговому нервам, а от лица – в ствол мозга по тройничному нерву. Сигналы от рецепторов различным образом используются в обоих этих центральных отделах для двигательных и вегетативных рефлексов, а также передаются в высшие отделы головного мозга по системам восходящих волокон. На рис. 9.16 для общей ориентации в таких связях дана сильно упрощенная их схема.

Соматосенсорная информация передается по двум главным системам восходящих трактов, различающихся как анатомически, так и функционально. Это системы:

- заднего столба, или лемнисковая;
- переднебокового канатика.

Главные связи в обеих системах служат для соединения каждой стороны тела с противоположной (контралатеральной) половиной головного мозга. Функционально система заднего столба связана с кожной механорецепцией и проприоцепцией, а система переднебокового канатика – главным образом с терморецепцией и ноцицепцией. Хотя в спинном мозгу обнаружены дополнительные восходящие пути соматосенсорной информации, полезно сохранять именно такое деление, основанное на двух главных системах трактов.

Последствия повреждения спинного мозга. Когда спинной мозг только «надорван» с одной стороны (например, при несчастном случае), прерывание

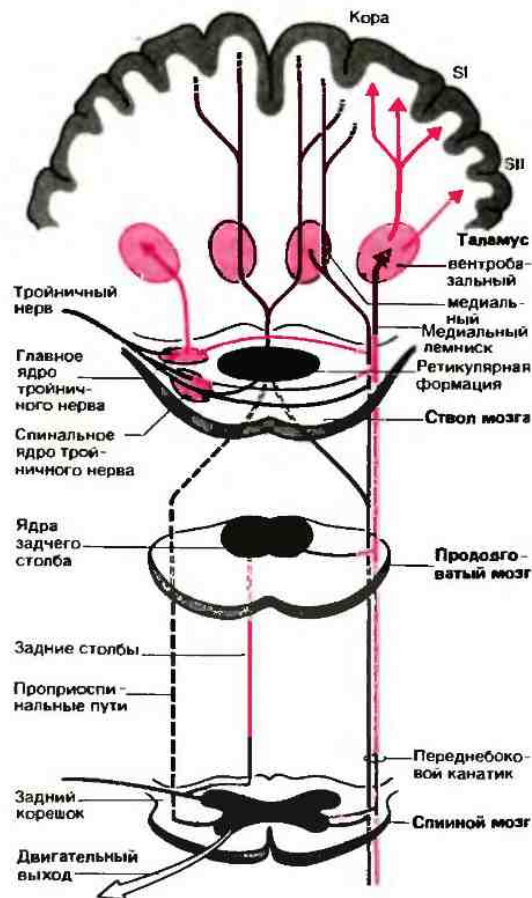


Рис. 9.16. Анатомическая организация главных функциональных элементов соматосенсорной системы (схема). Красным цветом показаны тракты и ядра системы заднего столба, черным – тракты и ядра системы переднебокового канатика. Красные стрелки означают соматотопическое картирование, т.е. топографически упорядоченные проекции периферической сенсорной поверхности на соответствующие области ЦНС. SI, SII – первая и вторая соматосенсорные проекционные области коры

трактов в его белом веществе вызывает характерный неврологический дефицит, **синдром Броуна-Секара** (рис. 9.17, А). Он заключается в сенсорных нарушениях с обеих сторон тела ниже уровня повреждения с параличом произвольных движений на ипсилатеральной стороне. Сенсорная недостаточность с двух сторон тела неодинакова: ипсилатерально нарушено осязание (повышен, например, двухточечный порог, ср. рис. 9.3), а контралатерально – восприятие боли и тепловых стимулов. В то же время ипсилатеральные ноцицепция и терморецепция, как и контралатеральное осязание, нормальные. Поэтому такой эффект называется **диссоциированным сенсорным дефицитом** [20].

и ноцицепторов, а также от низкопороговых механорецепторов, в основном от расположенных в коже.

Восходящие аксоны присоединяются к переднебоковому тракту, контралатеральному телам их клеток и входам их афферентных волокон в спинной мозг. Поскольку главных мест назначения два — **ретикулярная формация** с другими стволовыми областями мозга и **таламус**, различают *спинноретикулярный* и *спинноталамический тракты*. Передаваемая ими информация, по-видимому, в конце концов достигает многих отделов головного мозга, главным образом по **полисинаптическим, медленно проводящим путям**. Здесь нет ни четкой соматотопической организации, ни ясно очерченной проекции на кору, сравнимой с известной для системы заднего столба. Система переднебокового канатика рассматривается как анатомический субстрат **терморегуляции** и **ноцицепции** и, кроме того, как часть неспецифичной системы, описанной ниже.

Это определение системы переднебокового канатика не включает ее филогенетически молодой составляющей — **неоспинноталамического тракта** (показан розовым на рис. 9.16). Хорошо развитый у приматов, он передает информацию от кожных механорецепторов через вентробазальное ядро таламуса к областям SI и SII соматосенсорной коры, поэтому некоторые исследователи считают его **функционально частью лемнисковой системы**.

Другие восходящие пути. Мы лишь вкратце упомянем три длинных тракта (не показанных на рис. 9.16); их роль в соматосенсорной системе неясна. Два **спинноцеребеллярных тракта** передают механосенсорную информацию от кожи, мышц и суставов в мозжечок. Функционально они относятся к двигательной системе (см. с. 107). **Спинноцервикальный тракт**, лежащий дорсолатерально, наиболее выражен у хищных (например, у кошек), у которых считается функциональным эквивалентом слабо развитого здесь **неоспинноталамического тракта** (см. выше). Из-за наличия супраспинальных связей (например, с соматосенсорной корковой областью SI) его относят к лемнисковой системе [9]. Задние столбы также содержат, наряду с коллатеральными миелинизированными афферентами, аксоны нейронов, тела которых лежат в сером веществе спинного мозга; большинство их возбуждается сильными, потенциально вредными стимулами. Как о местах назначения в головном мозгу, так и о функциях этого **постсинаптического проводящего пути заднего столба** мало что известно.

Наименее изученный путь состоит из ряда коротких спинномозговых элементов — **межсегментарных (проприоспинальных) связей** (изображенных на рис. 9.16 пунктирной черной линией). Как показывают результаты билатеральных полуперерезок на разных уровнях у экспериментальных животных, этот **полисинаптический** путь диффузно распределен по поперечному сечению спинного мозга, давая по мере восхождения множественные перекресты на противоположную его сторону и обратно. Полагают, что он обслуживает главным образом ноцицепцию; его наличием можно было бы объяснить сохранение или восстановление болевых ощущений даже после **билатеральной хордотомии**.

Неспецифичная система

Приблизительно с 1950 г. в нейрофизиологии распространилось понятие **неспецифичной системы**

[1, 18, 22, 24] как альтернативы четко определенным анатомически и физиологически специфичным системам различных сенсорных модальностей. В соматосенсорной модальности система заднего столба — специфичная. Неспецифичную систему рассматривали как субстрат ряда наблюдаемых в опытах на животных **генерализованных реакций** типа:

- реакций возбуждения;
- изменения ЭЭГ;
- ритма сон/бодрствование;
- аффективных поведенческих реакций;
- изменений кровяного давления.

Они могут быть вызваны как сенсорными стимулами (особенно болевыми), так и электрической стимуляцией *ретикулярной формации* ствола мозга и *медиальных таламических областей*. Эти центральные области считались «сердцевиной» неспецифичной системы, получающей сенсорную информацию главным образом по переднебоковым трактам.

Исследования названного выше филогенетически древнего отдела головного мозга показывают, что здесь протекают многие жизненно важные интегративные и регуляторные процессы, отражающиеся на функциях спинного (например, симпатические реакции) и большого мозга (например, состояние тревоги). Однако достаточных свидетельств существования однородной неспецифичной системы нет. Напротив, с накоплением данных по физиологической, анатомической и биохимической дифференцировке этих отделов головного мозга [17] сам такой термин становится все менее и менее приемлемым. Мы вернемся к этому вопросу при обсуждении ретикулярной формации (см. с. 213).

9.8. Передача соматовисцеральной информации в спинном мозгу

Дерматомы. Афференты от кожи, мышц, суставов и внутренних органов входят в спинной мозг по задним корешкам в определенном пространственном порядке, т. е. согласно *топологической организации* (рис. 9.18). Кожные афференты каждого заднего корешка иннервируют ограниченную область кожи, называемую **дерматомом**. Смежные дерматомы сильно перекрываются из-за перераспределения пучков волокон при их распространении к периферии, особенно в плечевом и пояснично-крестцовом сплетениях. Один периферический нерв содержит волокна нескольких соседних задних корешков, а каждый задний корешок — волокна разных нервов. В то время как перерезка периферического нерва вызывает сенсорный дефицит ограниченного участка тела, перерезка одного заднего корешка, хотя и обедняет иннервацию какой-то области, все же не вызывает в ней заметного сенсорного дефицита.

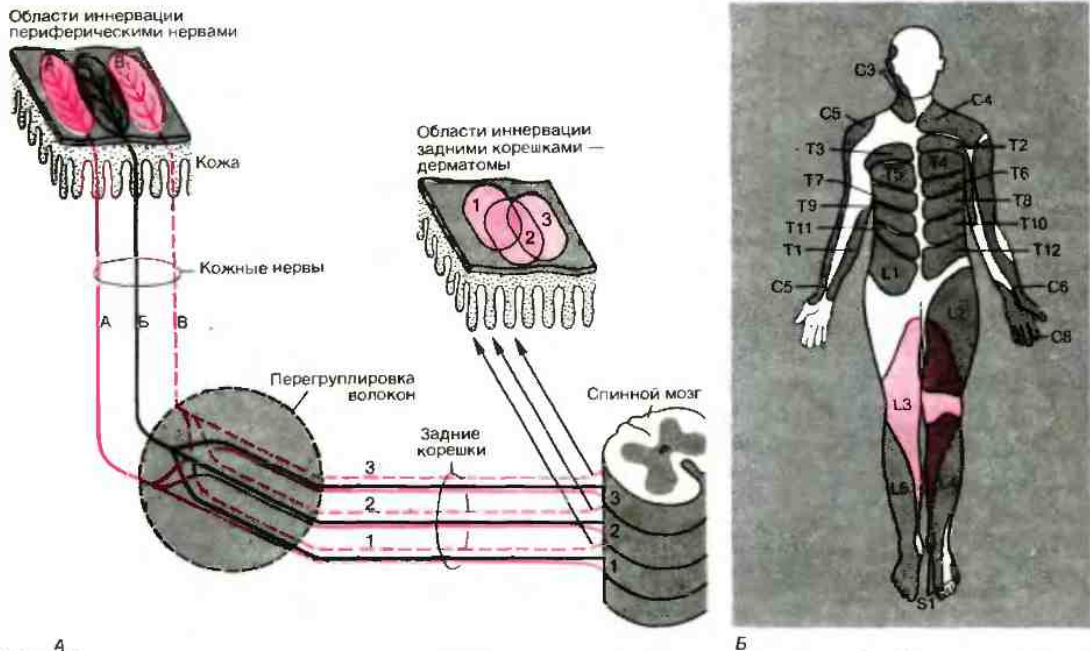


Рис. 9.18. Области, иннервируемые кожными нервами и задними корешками. А. Кожные нервы (А, Б, В) иннервируют четко ограниченные области с небольшим перекрыванием. Поскольку периферические нервные волокна первраспределены по спинномозговым нервам, кожные области иннервации задними корешками (дерматомы 1, 2, 3) менее четко очерчены и перекрываются сильнее. Б. Кожные области иннервации задними корешками (т. е. дерматомы) последовательных сегментов спинного мозга показаны на двух сторонах тела поочередно. Чтобы продемонстрировать степень перекрывания соседних дерматомов, один из них, L 3 (третий поясничный), показан на обеих ногах (по O. Foerster в T. Lewis: *Pain*. New York, Macmillan, 1942)

В скелетной мускулатуре эквивалентами дерматомов являются миотомы. Зона Гедд внутреннего органа состоит из дерматомов, связанных со спинномозговыми сегментами, иннервирующими этот орган. Нейронная организация обеих совокупностей афферентов такова, что может вызывать отраженную боль (см. с. 230).

Функциональные свойства спинальной соматовисцеральной системы

Соматовисцеральные афференты образуют синаптические связи с нейронами в заднем (дорсальном) роге спинного мозга (рис. 9.19). Некоторые толстые миелинизированные афференты (группы I и II) также отделяют ветви (коллатерали), восходящие в составе спинного мозга (см. с. 208). У заднего рога, где идет нейронная переработка информации, четыре выхода: длинные тракты, восходящие до головного мозга главным образом в переднебоковом канатике (см. с. 209); восходящие и нисходящие проприоспинальные связи с соседними сегментами; сегментарные связи с мотонейронами и симпатическими нейронами (участие в спинальных двигательных и вегетативных рефлексах). Однако, по всей вероятности, один нейрон не образует все четыре вида связей сразу.

В восходящих трактах аксоны, идущие от одного сегмента, расположены бок о бок. Это создает

соматотопическую слонность (рис. 9.19); аксоны, присоединяющиеся к прочим во все более высоких сегментах, всегда оказываются со стороны серого вещества. Однако границы пучков не такие резкие, как показано на рис. 9.19. Один из результатов такого расположения состоит в том, что при поверхностном повреждении переднебокового канатика (раной или опухолью) в шейной области первые сенсорные дефициты следует ожидать в нижней половине тела.

Нейроны переднебокового канатика. Хотя клинические данные (рис. 9.17) указывают на участие переднебокового канатика в болевых и температурных ощущениях, он содержит всего лишь несколько аксонов специфических ноцицептивных и терморецептивных нейронов. Большинство аксонов принадлежит здесь клеткам, возбуждаемым также слабыми механическими стимулами, т. е. мультирецептивным нейронам. Остается спорным вопрос, достаточно ли немногих специфических ноцицептивных и терморецептивных нейронов для передачи соответствующих сигналов или дополнительная информация, требуемая головному мозгу для болевых и температурных ощущений, обеспечивается активностью мультирецептивных нейронов [13, 23, 39].

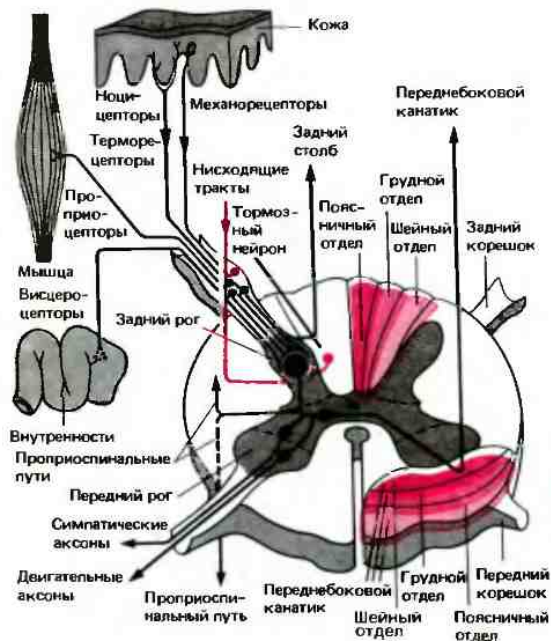


Рис. 9.19. Соединения кожных и висцеральных афферентов в спинном мозге. Входя через задние корешки, афференты образуют синапсы с нейронами заднего рога, которые передают информацию сегментарным спинальным эфферентам, соседним сегментам (по проприоспинальным волокнам) и восходящим трактам (например, переднебокового канатика). Коллатерали афферентов групп I и II восходят в составе дорсальных столбов белого вещества непосредственно до продолговатого мозга. Два тормозных влияния на нейрон заднего рога (показаны красным) оказывают нисходящие пути от головного мозга и спинальные интернейроны. Справа схематично показано топографическое разделение восходящих волокон от различных частей спинного мозга в белом веществе его шейного отдела

Важное свойство заднего корешка как станции переключения – **конвергенция** афферентов от кожи и внутренних органов на одни и те же нейроны. Из-за нее афферентные сигналы от внутренних органов (например, запускаемые желчными коликами) «ложно» локализируются больным на поверхности тела (отраженная боль, см. гл. 10). Каждый внутренний орган связан с определенной областью кожи – своей **зоной Гедера**. Другой элемент цепи заднего корешка (показан красным на рис. 9.19) – **тормозные синапсы**, которые служат для модификации афферентной информации. Это может принимать форму латерального торможения (см. гл. 8) или регуляции сенсорного входа трактами, нисходящими от головного мозга (нисходящее торможение, рис. 9.26 и 9.27). Активация таких тормозных механизмов применима для обезболивания (см. гл. 10).

Нейроны ядер заднего столба. Аксоны заднего столба оканчиваются ипсилатерально в его ядрах (клиновидном и тонком), находящихся в продолговатом мозгу. Здесь они образуют синапсы с крупными нейронами, посылающими аксоны в контралатеральный таламус по медиальному лемнисковому тракту (рис. 9.20) и называемыми **релейными** в отличие от вставочных (**интернейронов**) с аксонами, не выходящими из ядер заднего столба. Переработка афферентной информации при синаптической передаче к релейным нейронам имеет следующие характеристики:

- сохранение сенсорной специфики; на одном нейроне конвергируют афференты одинакового сенсорного типа;
- большой запас надежности синаптической передачи; даже одиночные импульсы афферентного волокна вызывают постсинаптическую импульсацию;
- мелкие рецептивные поля;
- соматотопическая организация; пространственно упорядоченное представительство кожи;
- афферентное торможение (латеральное торможение, с. 186);
- нисходящие регулирующие входы, в частности, от коры головного мозга (рис. 9.26).

Эти свойства характерны и для последующих мест переключения в лемнисковой системе; они определяют качество и разрешающую способность ощущений, связанных с передаваемой здесь информацией.

9.9. Соматосенсорные функции ствола мозга

Ствол мозга, состоящий из *продолговатого мозга, моста и среднего мозга* (см. рис. 5.13), представляет собой место отхождения (или вхождения) большинства черепно-мозговых нервов. В нем содержится множество дискретных ядер, выполняющих преимущественно сенсорные, двигательные или регуляторные функции; между ними, по-видимому, проходят все восходящие и нисходящие пути, связывающие головной мозг со спинным, а также большой мозг с мозжечком. Ниже рассматриваются афферентная система головного мозга соматосенсорного входа и ретикулярная формация как главный компонент неспецифичной системы.

Тройничный нерв и его центральные связи

Голова иннервируется 12 парами **черепно-мозговых нервов**, большинство которых присоединяется к центральной нервной системе в стволе мозга и промежуточном мозгу. Пятый из этих нервов, называемый **тройничным** из-за своих трех ветвей,

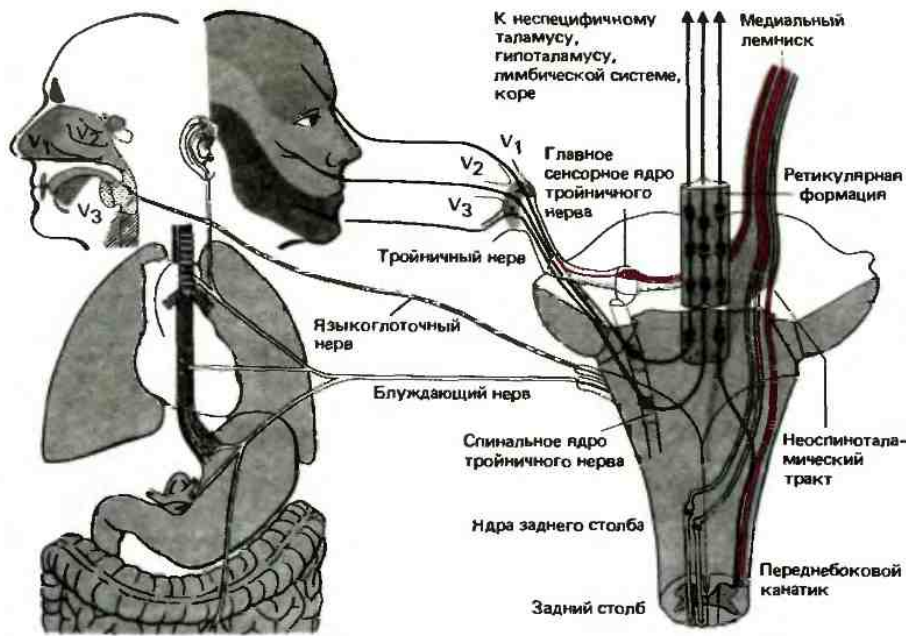


Рис. 9.20. Аfferенты и структуры соматовисцеральной системы в стволе головного мозга (справа – его схематичный вид сзади). К ним относятся аfferенты тройничного нерва (трех его ветвей – V_1 , V_2 и V_3), блуждающего и языкоглоточного нервов, центральная аfferентная система тройничного нерва и ее восходящие пути, ретикулярная формация (серый цвет) и тракты, приходящие из спинного мозга, т.е. дорсальных столбов (красный цвет) и переднебокового канатика (черный цвет). Центральное прохождение аfferентов языкоглоточного и блуждающего нервов не показано

включает аfferенты от лица и ротовой области (рис. 9.20). Он иннервирует кожу, зубы, слизистую рта, язык и роговицу. Седьмой черепномозговой нерв (лицевой) тоже, но в меньшей степени, содержит головные соматосенсорные аfferенты. В IX (языкоглоточном) и X (блуждающем) нервах есть висцеральные аfferенты от органов кровообращения, дыхания и пищеварения. Итак, соматовисцеральные аfferенты распределены по спинномозговому, а также V, VII, IX и X черепно-мозговому нервам.

Сенсорные тройничные ядра и восходящие пути. Аfferенты тройничного нерва образуют синапсы в ядре спинального тракта и главном сенсорном ядре (рис. 9.20). Ядро спинального тракта функционально соответствует заднему рогу спинного мозга. Здесь механорецептивная, терморецептивная и ноцицептивная информация передается на аксоны, несущие ее к ретикулярной формации и таламусу, как и волокна переднебокового канатика, передающие туда информацию от спинного мозга. Все аfferенты, которые оканчиваются в главном сенсорном ядре, соответствующем ядрам заднего столба, идут от низкопороговых механорецепторов. Постсинаптические аксоны переходят на другую сторону и направляются к таламусу в составе медиального лемнискового тракта.

В стволе мозга информация, приносимая тройничными аfferентами, интегрируется в двигательные рефлексы мускулатуры головы и во множество вегетативных рефлексов. Тройничная система осуществляет жизненно важные функции (особенно у млекопитающих) тактильного исследования окружающей среды, питания, издавания звуков и т.д. Она хорошо развита уже при рождении и проводит сенсорные сигналы, запускающие пищевое поведение, т.е. обеспечивает первое сенсорное знакомство ребенка с окружающей средой.

Ретикулярная формация

Ретикулярная формация – протяженная структура в стволе мозга (рис. 9.20) – важная интегративная область неспецифичной системы (см. с. 210). Ее аfferентные и эfferентные связи приведены на рис. 9.21. Соматовисцеральные аfferенты попадают сюда по спиноретикулярному тракту переднебокового канатика, а возможно, также по проприоспинальным (полисинаптическим) путям и соответствующим путям от ядра спинномозгового тройничного тракта. У ретикулярной формации есть аfferентный вход и от других черепно-мозговых нервов. Кроме того, здесь много различных эfferентных связей: нисходящих к спинному мозгу

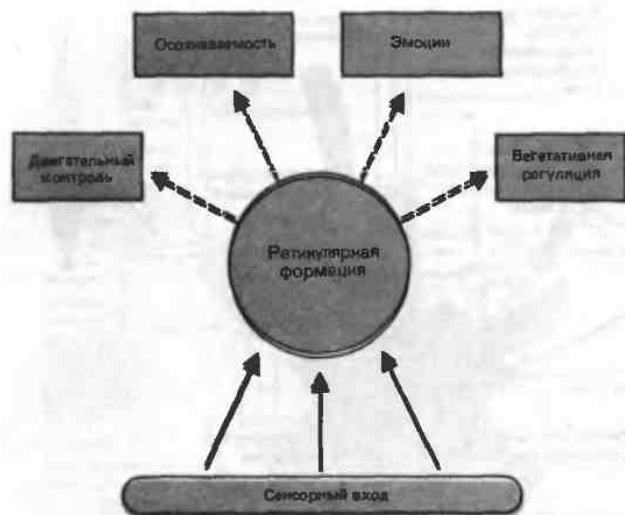


Рис. 9.21. Связь ретикулярной формации ствола мозга с различными функциональными системами

и восходящих через неспецифичные таламические ядра к коре больших полушарий, гипоталамусу и лимбической системе [1, 9, 16, 18, 24].

Разнообразие афферентных связей и неспецифичность системы видны и на уровне одиночного ретикулярного нейрона. Микроэлектродные записи продемонстрировали:

- мультимодальную конвергенцию, т.е. конвергенцию нескольких афферентов разного происхождения на одном нейроне;
- обширные рецептивные поля, часто билатеральные на поверхности тела;
- долгий латентный период ответа на периферическую стимуляцию – следствие полисинаптического проведения;
- плохую воспроизводимость реакции: непредсказуемые колебания числа потенциалов действия в ответ на один и тот же стимул;
- временное облегчение при многократной стимуляции.

Все эти свойства противоположны особенностям нейронов специфичных ядер, например ядер заднего столба (см. с. 212) или вентробазального ядра таламуса (см. с. 215).

Функции ретикулярной формации еще не вполне понятны. Как схематично показано на рис. 9.21, считается, что она участвует в:

- регуляции возбудимости коры: уровня осознания стимулов и реакций, ритма сон/бодрствование (восходящая активирующая ретикулярная система, см. с. 151);
- придании аффективно-эмоциональных аспектов сенсорным стимулам, особенно болевым, за счет передачи афферентной информации в лимбическую систему;
- двигательной регуляции, особенно связанной с так называемыми жизненно важными рефлексам (кровообращения, дыхания, глотания, кашля и чихания), требующими коорди-

нации нескольких афферентных и эфферентных систем;

- регуляции позы и целенаправленных движений (см. с. 102).

Этот перечень свидетельствует о невозможности четкого различения в ретикулярной формации центральной сенсорной и интегративной систем (см. с. 208). С другой стороны, недавно стало ясно, что некоторые ее области можно различать по анатомическим, функциональным и химическим свойствам (например, серотонинергические ядра шва и норадренергическое голубое пятно). Скорее всего, по мере расширения наших знаний о ретикулярной формации, представление о неспецифичной системе будет пересмотрено.

9.10. Таламус

Таламус считается входными воротами и распределительным пунктом, через которые все афферентные системы получают доступ к филогенетически более молодым церебральным структурам, обеспечивающим осознание сенсорных стимулов и сознательное целенаправленное поведение (см. также разд. 6.4, с. 152).

Анатомический и функциональный обзор

Схематически (рис. 9.22) правый таламус можно разделить на несколько функционально и/или анатомически различных ядер, каждое из которых связано со своей корковой областью. Для общей ориентации сгруппируем эти ядра в следующие четыре функциональных класса:

- специфичные переключающие и перерабатывающие ядра кожных сенсорных органов, глаза и уха (красные на рис. 9.22);
- ядра с преимущественно двигательными функциями (розовые);
- ядра с ассоциативными функциями (различные оттенки серого);
- неспецифичные ядра (черные) без определенных корковых мишеней.

Таламические переключающие ядра сенсорных органов. Эти переключающие и перерабатывающие структуры (красные на рис. 9.22) связаны с корковой областью, отвечающей за их сенсорную модальность, и в свою очередь регулируются (возбуждаются и тормозятся) этой областью (ср. рис. 9.26). Специфичные ядра зрительной и слуховой систем – *латеральное коленичатое тело* и *медialное коленичатое тело* – рассмотрены вместе с их корковыми проекциями в гл. 11 и 12. Соматосенсорное ядро таламуса – *вентробазальное*; связанные с ним корковые области SI и SII находятся на теменной доле (см. также рис. 6.2–6.5). Афферентным проводящим путем служит *медialный лемниск* (медialная петля).

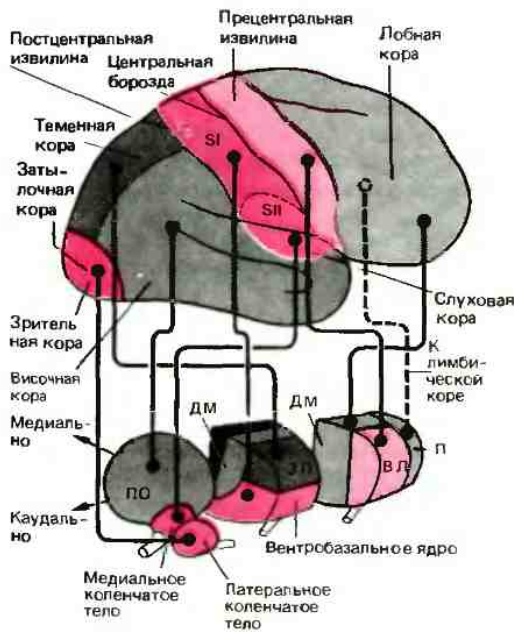


Рис. 9.22. Таламус правой половины головного мозга (весьма схематично). Анатомические и функциональные связи между таламическими ядрами и областями правой половины коры показаны линиями и одинаковой окраской. Функциональные группы ядер: специфические сенсорные (красные); двигательные (розовые); ассоциативные (разные оттенки серого); неспецифические (черные). ПО – подушка; ЗЛ – заднелатеральное ядро; ДМ – дорсомедиальное ядро; ВЛ – вентролатеральное ядро; П – переднее ядро

Неспецифические ядра. Эта категория (черный цвет на рис. 9.22) включает медиальные области, примыкающие к третьему желудочку мозга, а также интралиминарные ядра (не показанные на рис. 9.22). Это высшие перерабатывающие и распределительные пункты для афферентной информации, конвергирующей на ретикулярной формации мозгового ствола (рис. 9.16 и 9.20). Сигналы от спинного мозга приходят сюда непосредственно по палеоспиналоталамическому тракту и непрямо – по спиноретикулярному (рис. 9.20).

Опыты со стимуляцией неспецифических ядер животных показали, что они оказывают модулирующее влияние практически на все корковые области, а также образуют связи с гипоталамусом и лимбической системой [17, 24]. Эти функциональные связи диффузны в отличие от четко очерченных корковых проекций других таламических ядер (рис. 9.22).

Двигательные ядра. Самое главное из них (розовое на рис. 9.22) – вентролатеральное (ВЛ), связывающее мозжечок и базальные ганглии с двигательной корой (см. гл. 5). Хирургические воздействия на соответствующие участки ВЛ могут ослабить двигательные расстройства (например, паркинсонизм).

Ассоциативные ядра. Эти части таламуса (разные оттенки серого на рис. 9.22) соединены с корой, но не могут быть отнесены к какой-либо определенной сенсорной системе; они принимают участие в интегративных функциях головного мозга. На рисунке показаны три из них (ПО, ДМ, ЗЛ); каждое связано преимущественно с одной из главных ассоциативных областей коры.

Специфическое таламическое ядро соматосенсорной системы

Из-за своего анатомического положения (рис. 9.22) этот участок лемнисковой системы называется **вентробазальным ядром (ВБ)** или **вентробазальным комплексом**. В нем выделяют **вентральное постеролатеральное (ВПЛ)** и **вентральное постеромедиальное (ВПМ)** ядра. В ВПЛ находится нейронное представление туловища и конечностей, а в ВПМ – лица. Главный проводящий путь, который ведет к ВПЛ, – это **медиальный лемнисковый тракт**, а к ВПМ – **тройнично-таламический тракт**, начинающийся от главного сенсорного ядра тройничного нерва.

В опытах на наркотизированных животных установлены следующие функциональные особенности ВБ-нейронов (рис. 9.23):

- каждый из них обладает определенным рецептивным полем для механических стимулов кожи;
- рецептивные поля тем меньше, чем дистальнее они находятся на конечностях;
- соседние участки тела проецируются на соседние участки ВБ (пример соматотопической организации);
- каждый нейрон возбуждается главным образом рецептором одного типа (например, рецепторами МА или волосных фолликулов в коже);
- импulsация нейрона усиливается с ростом интенсивности периферической стимуляции, т.е. интенсивность кодируется так же, как у кожных механорецепторов.

В таких опытах нейроны лемнисковой системы очень точно отражали активность периферических рецепторов. Возможно, этого не будет наблюдаться у бодрствующего животного, у которого сенсорные сигналы дополняются нейронными входами от других частей головного мозга (под наркозом последние угнетены). Гистологические исследования показали, что только 8% синапсов релейных нейронов ВБ заняты окончаниями волокон медиального лемниска; очевидно, значительное большинство (92%) синапсов передают другие (возбуждающие или тормозные) воздействия [37]. Из-за малого числа данных по бодрствующим животным (нейрофизиологических измерений активности одиночных нейронов микроэлектродами, предварительно вживленным под наркозом) еще не вполне понятно, каким образом сенсорная информация перерабатывается в таламусе и других соматосенсорных областях головного мозга.

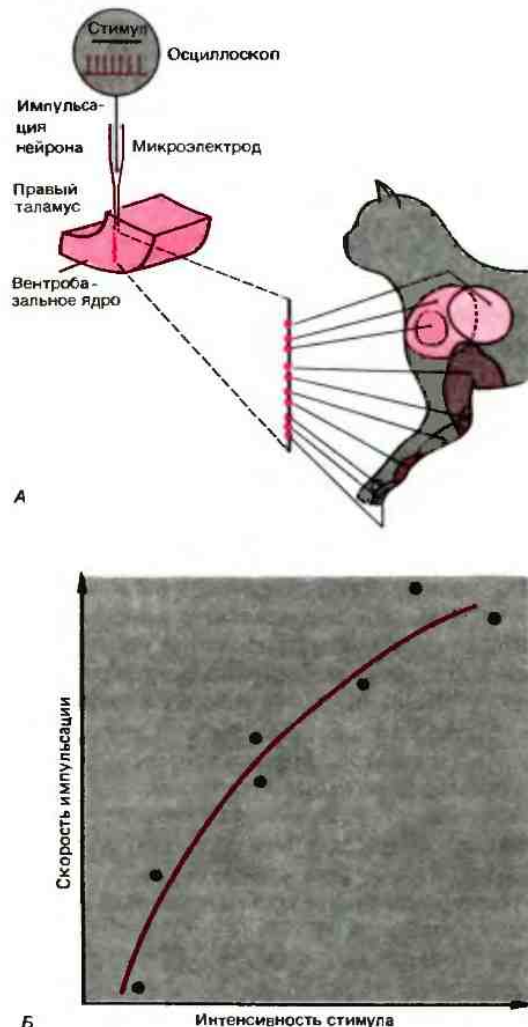


Рис. 9.23. Рецептивные поля нейронов в вентробазальном ядре таламуса. Микроэлектрод, проводимый через таламус наркотизированной кошки, прошел 10 нейронов, отвечающих на механическую стимуляцию кожи. Их рецептивные поля находились, как показано, на левой передней конечности (по Mountcastle, Poggio, Bull. Johns Hopkins Hosp. 106, 266, 1960 с изменениями)

9.11. Соматосенсорные проекционные области в коре

Вентробазальный комплекс таламуса соединен как восходящими, так и нисходящими аксонами с двумя корковыми зонами—SI и SII (S означает «соматосенсорная область») (рис. 9.22). SI расположена на **постцентральной извилине** непосредственно позади глубокой центральной борозды, проходящей поперек полушария. SII лежит на верхней стенке боковой борозды, разделяющей теменную и височ-

ную доли. SI филогенетически моложе SII и очень важна у высших млекопитающих (особенно у приматов); она участвует во всех функциях соматосенсорной системы, зависящих от хорошего пространственно-временного различения стимулов. Некоторые из этих функций можно исследовать, например, по методу двухточечного порога кожи (рис. 9.3).

Топографическая организация соматосенсорной коры

Соматотопическое представление периферии тела находится в контралатеральной SI, организовано поразительно подробно и было тщательно изучено. Вся поверхность тела здесь картирована, причем у приматов даже имеются **множественные проекции кисти** [2, 10, 16, 33]. Сходное, хотя и менее четкое, картирование свойственно и SII, где оно частично билатерально. Соматотопическую организацию сенсорной коры изучают несколькими методами. У человека во время операции на головном мозгу применяют ее локальную электрическую стимуляцию с целью вызывать ощущения, локализованные в соответствующих участках тела [9]. Можно также с помощью радиоактивного ксенона измерять локальный корковый кровоток [23] во время стимуляции кожи. У животных для картирования коркового представления периферии тела использовали анализ вызванных потенциалов и запись активности одиночных нейронов.

Электрическая стимуляция коры мозга человека. При ряде нейрохирургических операций проводят локальную электрическую стимуляцию коры бодрствующего больного (для анестезии места разреза). Вызываемые этим ощущения воспринимаются так, как будто возникают на периферии. Систематическое обследование таким способом SI позволило получить картину, приведенную на рис. 9.24. Этот «соматосенсорный гомункулус»—сильно искаженная карта периферической сенсорной поверхности с непропорционально крупными представлениями областей пальцев и рта. У человека они особенно густо иннервированы и, как показали психофизические опыты, характеризуются прекрасной пространственной разрешающей способностью, т. е. низкими двухточечными порогами (рис. 9.3, с. 199). Очевидно, эти два факта причинно связаны, причем такая связь существует и в случае других сенсорных систем: чем больше рецепторов и центральных нейронов приходится на 1 мм² сенсорной поверхности, тем лучше **пространственное разрешение** ею стимулов.

Вызванные потенциалы. Обнажив кору подопытного животного, можно зарегистрировать вызванные потенциалы в ответ на периферическую стимуляцию—суммарную активность популяций нейронов (см. рис. 6.9, с. 138).

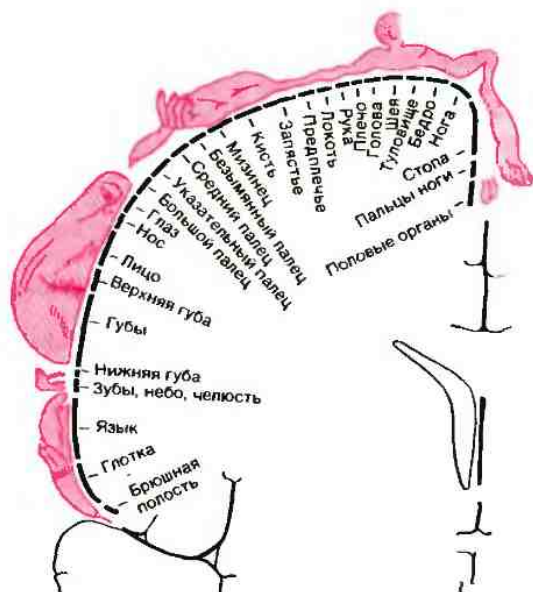


Рис. 9.24. Соматотопическая организация корковой зоны SI человека. Изображения над поперечным срезом мозга (на уровне постцентральной извилины) и их обозначения демонстрируют пространственное представительство поверхности тела в коре, установленное путем локальной электрической стимуляции мозга бодрствующих больных [19]

После короткого латентного периода (проведение в системе заднего столба) возникает **первичный вызванный потенциал**. Его амплитуда при стимуляции данного периферического участка максимальна в определенной области SI (и SII). Таким образом можно картировать соматотопические представления, нанося на схему коры максимумы потенциалов для разных мест стимуляции. Эти карты соответствуют полученным посредством локальной стимуляции коры мозга человека (рис. 9.24). Самые обширные корковые проекции — у **специализированных сенсорных поверхностей**; например, у крысы большая часть SI соответствует вибриссам (тактильным волоскам на морде), которые у этого животного для ориентации в окружающей среде, вероятно, важнее зрения.

Переработка информации в нейронах соматосенсорной коры

Колонки корковых нейронов. При прохождении микроэлектрода перпендикулярно поверхности постцентральной извилины (линия а на рис. 9.25, А) последовательно встречаемые им нейроны часто обладают идентичными или широко перекрывающимися рецептивными полями (рис. 9.25, Б). Если же электрод перемещается под углом к этой поверхности (линия б), он проходит нейроны с соседними, но четко разграниченными рецептивными полями (в соответствии с соматотопической организацией). Из этих и других данных сделан вывод, что соматосен-

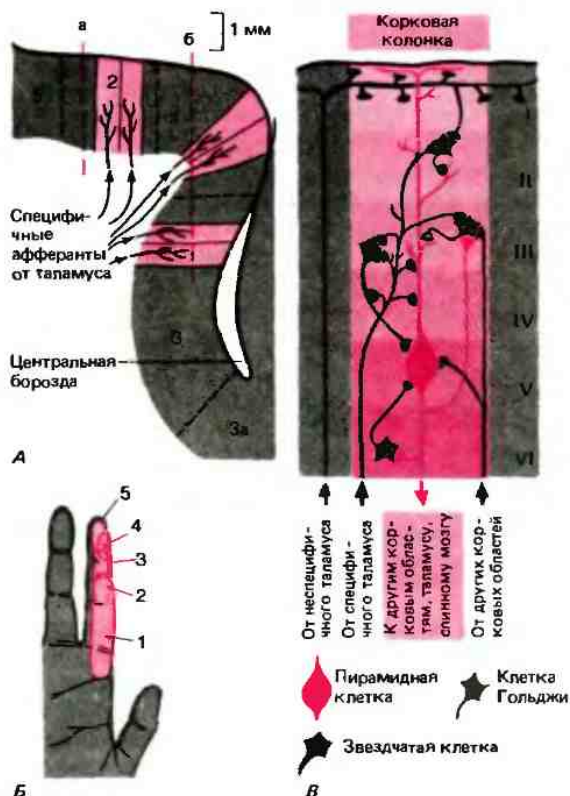


Рис. 9.25. Колончатая организация корковых нейронов. А. Сагиттальный разрез через постцентральную извилину. Для каждого из цитоархитектонических полей 1, 2 и 3 (по Бродману, см. с. 0128) показаны две смежные колонки. Линии а и б — направления погружения микроэлектрода в опытах на животных, одно — параллельно колонкам, второе — поперечно им. Б. Рецептивные поля (ладонь обезьяны) пяти нейронов, встреченных электродом на линии а. В. Колонка — функциональный элемент коры. То, что нейроны во всех колонках обладают сходными функциями, отчасти объяснимо анатомическими соображениями: латеральная протяженность дендритов пирамидных клеток ограничена, как и у окончаний специфических таламокортикальных афферентов; эта ограниченная протяженность совпадает с шириной колонки

сорная кора, как и двигательная (см. гл. 5, с. 121), организована в виде функциональных единиц — **колонок** нейронов, перпендикулярных ее поверхности; на рис. 9.25, А их схематически изображено шесть. Эти колонки диаметром 0,2–0,5 мм отражают два анатомических свойства коры — ограниченное горизонтальное распространение окончаний афферентных нейронов, идущих от вентробазального таламического ядра, и предпочтительно вертикальную ориентацию дендритов пирамидных клеток (рис. 9.25, В). У мышей колонки, соответствующие вибриссам, особенно развиты; из-за своего внешнего

вида, выявляемого при гистологическом окрашивании, они названы «бочонками».

Рецепторная специфичность колонок. Адекватная избирательная стимуляция, например, различных кожных рецепторов (МА, БА и ТП; см. разд. 9.2) показывает, что нейроны одной колонки возбуждаются обычно рецепторами только одного типа. Очевидно, колонки — это функциональные единицы, соответствующие положению и сенсорной специфике периферических сенсорных нервных окончаний.

В SI и SII обнаружены также **терморецептивные** и **позицептивные** нейроны, хотя они менее (на 1–2 порядка) многочисленны, чем механорецептивные. Собраны ли они в колонки, неясно.

Возможно, обработка информации в колонках и между ними по своей природе **иерархическая**. Эта гипотеза подтверждается экспериментальными наблюдениями, предполагающими разделение корковых нейронов на простые («низшие») и сложные («высшие»). Такое представление наиболее подробно разработано для зрительной системы (см. гл. 11).

Простые и сложные нейроны. Характеристики импульсации **простых** корковых нейронов очень близки к таковым у связанных с ними рецепторов. Например, в SI есть нейроны, ведущие себя как рецепторы БА. Корковые нейроны, отвечающие на периферические стимулы импульсацией, явно отличающейся от той, что свойственна связанным с ними рецепторам, называются **сложными**. Этот термин охватывает разнообразные клетки. Среди них известны нейроны, которые реагируют только на стимулы, движущиеся линейно по поверхности кожи, и дают максимальный ответ на движение в определенном направлении. Они обнаружены в SI, SII и ассоциативных областях теменной коры (поля 5 и 7 Бродмана) [3].

Терморецептивные корковые нейроны, найденные у обезьяны, относятся к сложным. В отличие от периферических терморецепторов (разд. 9.4) они реагируют либо только на изменения температур кожи, либо только на ее постоянную температуру. Кроме того, у них нет пика ответа при температуре около 26°C, характерного для холодовых рецепторов (рис. 9.12). Другой тип сложных терморецепторных нейронов обнаружен в коре мозга крысы. Здесь частота импульсации «скачет» между максимумом и минимумом, когда температура соответствующих рецептивных полей кожи меняется приблизительно на 2°C (пороговый детектор [7]).

Эти примеры простых и сложных нейронов показывают, что корковая переработка сигналов приводит к нейронному представительству или отфильтровыванию информации о самых разнообразных параметрах периферических стимулов. Такая способность извлекать информацию, названная **выделением признаков** [2, 23], особенно тщательно изучена в зрительной коре (см. гл. 11, с. 258).

Эфферентные связи SI. От области SI, как и от всех прочих участков коры, отходит множество

эфферентных аксонов (рис. 9.25, В). Как полагают, они проводят в переработанном виде информацию о периферических стимулах к другим частям центральной нервной системы. SI связана со следующими областями (указана и основная функция связи):

- **двигательная кора:** регуляция движения по обратной связи;
- **теменные ассоциативные зоны:** интеграция зрительной и тактильной информации;
- **контралатеральные SI и SII:** интеграция билатеральной тактильной информации;
- **таламус, ядра заднего столба, спинной мозг:** эфферентная регуляция потока афферентной информации (разд. 9.12, с. 219).

Корковая область SII значительно меньше SI. Она лежит у латерального конца постцентральной извилины, на верхней стенке Sylvianовой борозды. Здесь соматотопическое представительство поверхности тела билатеральное. Рецептивные поля нейронных колонок обычно находятся на обеих сторонах тела, а их проекции часто расположены симметрично. Как полагают, SII играет особую роль в сенсорной и двигательной координации двух сторон тела (например, при хватании или ощупывании обеими руками) [2].

Соматосенсорная кора и восприятие

Многие данные говорят о том, что SI необходима для точного тактильного различения и сознательного восприятия событий на поверхности кожи с высоким разрешением их силовых, пространственных и временных деталей. Впрочем, возбуждение SI необязательно осознается; например, периферическая стимуляция дает первичные вызванные потенциалы у наркотизированного или спящего человека, сознание которого отключено.

Стимуляция коры человека. Как описано выше (с. 216), локальная электрическая стимуляция SI или SII бодрствующего больного вызывает у него ощущения, которые часто идентичны возникающим при соответствующей стимуляции на периферии. Сенсорные ощущения возникают также (и только) при раздражении SII, зрительной и слуховой проекционных зон (рис. 9.22). Действие околороговых точечных стимулов на SI описывалось больными как сходное с «естественной стимуляцией». При электрическом воздействии на кору возникали простые ощущения, специфичные для определенных рецепторов (вибрация, тепло, холод), ощущение перемещающихся по коже стимулов или движений суставов. О болевых ощущениях пациенты сообщали редко [9].

Удаление коры. Когда часть коры в области SI человека повреждена или удалена хирургическим

путем, возникает дефицит восприятия. Стимуляция кожи еще может быть воспринята как таковая, но способность различать **пространственные детали** раздражителя снижена. Степень дефицита зависит от размеров поврежденного участка коры и с течением времени постепенно уменьшается. Как полагают, это улучшение наступает вследствие способности других корковых областей (например, поля 5 теменной коры, соседнего с SI) принимать на себя функции SI [2, 9].

Корреляции между соматосенсорной нейрофизиологией и психофизикой. В последнее время исследовались количественное соотношение между восприятием и уровнем активации одиночных нейронов или их популяций. Полученные результаты часто позволяют делать выводы о **нейронном субстрате восприятия**.

В одном из опытов был применен электрический вибратор (ср. рис. 9.1), вызывавший на кисти обезьяны синусоидальную механическую деформацию кожи разной частоты и амплитуды. Порог обнаружения (восприятия) этого стимула определяли по инструментальному условному рефлексу (см. рис. 6.25). Предварительно обезьянам вживляли под наркозом микроэлектрод, позволяющий одновременно регистрировать электрофизиологическую активность нейронов в SI, в частности измерять порог их реакции на механический стимул. Была установлена количественная корреляция между обоими порогами. Один из выводов, какой можно извлечь из этого опыта: данные нейроны SI участвуют в процессах восприятия действующих на кожу механических стимулов.

9.12. Контроль афферентного входа в соматосенсорной системе

На всех уровнях ЦНС афферентная информация может испытывать различные влияния и изменяться (*модулироваться*). Это вызывается либо взаимным торможением афферентами друг друга (афферентным торможением), либо **центробежным (нисходящим) торможением**. Несколько примеров афферентного торможения уже рассматривались: это *аутогенное* и *антагонистическое торможение* в спинальных двигательных системах (см. гл. 5) и *латеральное торможение* во многих сенсорных системах (см. гл. 8). Ниже описываются функции **нисходящего торможения** в соматосенсорной системе [9, 23].

Центробежная регуляция афферентных сигналов

Сенсорные системы нельзя рассматривать как улицы с односторонним движением, по которым информация передается от периферии к коре; на-

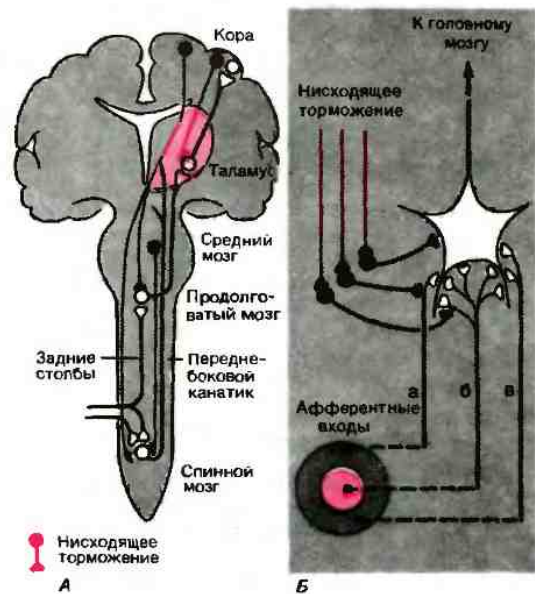


Рис. 9.26. Центробежная регуляция соматосенсорной системы. **А.** Афферентная информация может модулироваться в синапсах нисходящим торможением (тормозные пути и синапсы показаны красным). **Б.** Пример функций нисходящего торможения. В синапсах, через которые активность афферентов (а, б, в) передается центральному соматосенсорному нейрону, оно может изменять величину рецептивного поля этого нейрона, если афференты, идущие от периферической части рецептивного поля (а, в), тормозятся сильнее, чем идущие от его центра (б)

против, на промежуточную переработку такой информации влияет целый ряд (возбуждающих или тормозных) сигналов центрального происхождения, проводимых в противоположном направлении. Схема на рис. 9.26, **А** показывает **нисходящие** тормозные пути соматосенсорной системы (красные линии), начинающиеся в коре и стволе мозга.

Что обеспечивают эти системы нисходящего торможения? Их известные или предполагаемые функциональные влияния на афферентную информацию можно обобщить следующим образом [9, 23]:

- порог афферентной синаптической передачи повышается. Одно из следствий этого – *подавление обычной информации* (например, непрерывной стимуляции одеждой);
- размеры рецептивного поля центрального нейрона уменьшаются при усилении нисходящего торможения (рис. 9.26, **Б**);
- изменяется модальность нейрона, на котором конвергируют разные типы афферентов (рис. 9.26, **Б**, а, б);
- регулируется чувствительность или устанавливаются пределы передачи афферентной информации. Пример этого рассматривается в следующем разделе.

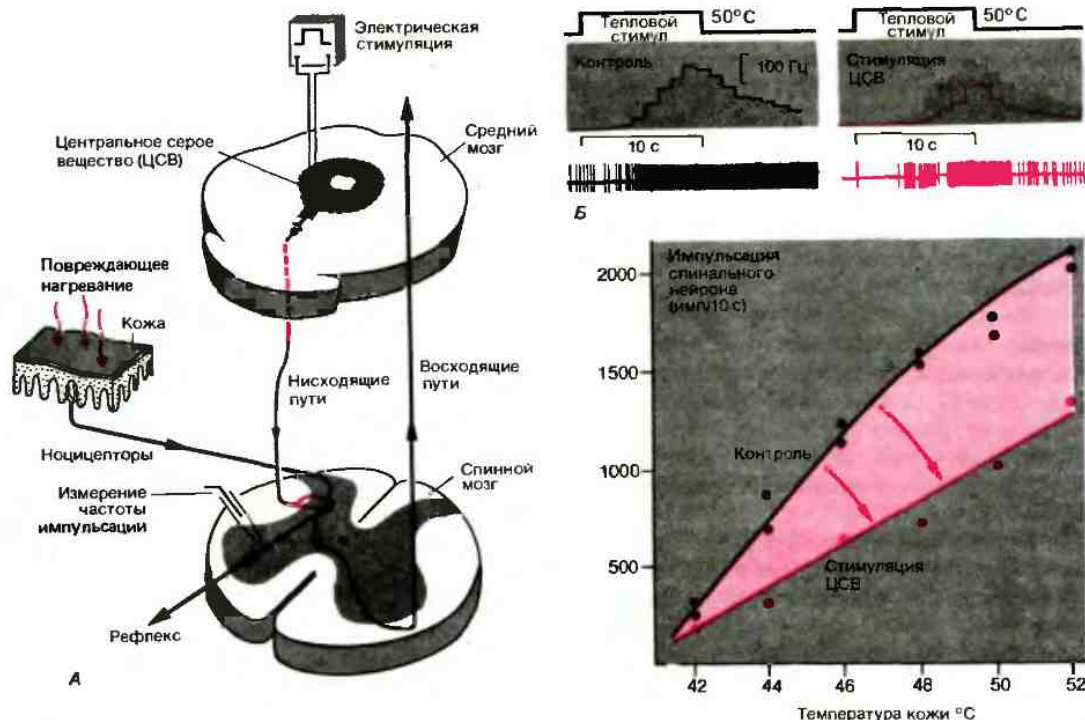


Рис. 9.27. Торможение соматосенсорной информации в спинном мозгу стимуляцией среднего мозга. **А.** Схема нисходящей системы и экспериментальной методики ее изучения. Стимулирующий электрод вживлен в центральное серое вещество (ЦСВ) среднего мозга наркотизированного животного. Другой электрод регистрирует здесь активность одиночных нейронов в ответ, например, на раздражение кожи очень сильным нагреванием. **Б.** Реакция спинального нейрона на нагревание кожи до (слева) и во время (справа) электрической стимуляции ЦСВ. **В.** Зависимость между частотой импульсации спинального нейрона (ось ординат) и интенсивностью нагревания (температура кожи, ось абсцисс) до (черная кривая) и во время (красная кривая) стимуляции ЦСВ (по Carstens, Yokota, Zimmermann, J. Neurophysiol. 42, 558, 1979 с изменениями)

Регуляция чувствительности афферентной передачи нисходящим торможением

Рис. 9.27 показывает, что афферентная передача от кожных рецепторов может тормозиться в нейронах спинного мозга электрической стимуляцией среднего мозга. Тормозные стимулы идут по нисходящему пути и действуют либо пре-, либо постсинаптически. Тормозятся как ноцицептивные, так и неноцицептивные сигналы. В этом примере сенсорным стимулом служит температура кожи повреждающих уровней; ее уровень кодируется приблизительно линейно частотой импульсации спинальных нейронов (рис. 9.27, В). Стимуляция среднего мозга ее снижает (рис. 9.27, Б), из-за чего наклон кривой, отражающей кодирование интенсивности, уменьшается (рис. 9.27, В). Здесь нисходящее торможение можно рассматривать как механизм **настройки чувствительности** или **изменения коэффициента усиления афферентной передачи**; реакции на стимулы при любой интенсивности последних уменьшаются в одинаковое число раз в зависимости от степени нисходящего торможения.

О том, каким образом такие тормозные системы активируются в естественных условиях, известно еще мало. Одна из их функций, как полагают, — **содействовать вниманию**. Было высказано предположение, что иногда информация, восходящая от спинного мозга, может сама активировать нисходящее торможение. Это был бы случай **возвратного торможения (торможения по обратной связи)**, отличающегося от спинального сегментарного возвратного (через клетки Реншоу) торможения (см. рис. 5.12) участием супраспинальной петли. В этом особом случае торможения по обратной связи его эффект может выражаться в **автоматической установке пределов**: наклон характеристической кривой (рис. 9.27, В), т.е. коэффициент усиления афферентной передачи, определяется интенсивностью ее самой. Такой механизм сравним, например, с автоматической регуляцией коэффициента усиления во входе кассетного магнитофона.

Влияние двигательных систем на афферентную информацию. Двигательные центры тоже могут оказывать значительное центробежное влияние на сигналы, поступающие от рецепторов. Возьмем контроль состояния мышечного веретена системой γ -волокон, регуляцию положения глаз глазодвигательной системой, ощупывающие движения пальцев при тактильном исследовании и изменения мышечного

тонуса в аппарате среднего уха. Их считают механизмами центробежной модификации сенсорных каналов. Эти примеры ясно показывают, что ЦНС участвует в восприятии, не только пассивно принимая периферическую информацию, но и активно влияя на поток информации и регулируя его множеством способов [5].

9.13. Литература

Учебники и руководства

1. Brodal A. Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. 3rd Ed. New York-London-Toronto. Oxford University Press, 1981.
2. Brookhart J. D., Mountcastle V. B. (eds.). The Nervous System. Handbook of Physiology, Sect. 1. Baltimore. Williams & Wilkins, 1984.
3. Fulton J. F. Physiology of the nervous system. London-New York-Toronto. Oxford University Press, 1943.
4. Gauer O. H., Kramer K., Jung R. (Hrsg.). Physiologie des Menschen, Bd. 11. Somatische Sensibilität, Geruch und Geschmack. München-Berlin-Wien. Urban & Schwarzenberg, 1972.
5. Gordon G. (ed.). Active Touch. Oxford-New York-Toronto-Sydney-Paris-Frankfurt. Pergamon Press, 1978.
6. Hensel H. Allgemeine Sinnesphysiologie. Hautsinne, Geschmack, Geruch, pp. 1-345. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1966.
7. Hensel H. Thermoreception and Temperature Regulation. London-New York-Toronto-Sydney-San Francisco. Academic Press, 1981.
8. Holzel R., Whitehead W. E. (eds.). Psychophysiology of the Gastrointestinal Tract. New York: Plenum Press, 1983.
9. Iggo A. (ed.). Somatosensory System. Handbook of Sensory Physiology, Vol. 2. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1973.
10. Kandel E. R., Schwartz J. H. (eds.). Principles of Neural Science. 2nd Ed. New York-Amsterdam-Oxford. Elsevier, 1985.
11. Kenshalo D. R. (ed.). The Skin Senses. Springfield. Thomas, 1968.
12. Kenshalo D. R. (ed.). Sensory Functions of the Skin of Humans. New York-London. Plenum Press, 1979.
13. Kornhuber H. H. (ed.). The Somatosensory System. Stuttgart. Thieme Verlag, 1975.
14. Legewie H., Nusselt L. (Hrsg.). Biofeedback-Therapie, Fortschritte der Klinischen Psychologie, Bd. 6. München-Berlin-Wien. Urban & Schwarzenberg, 1975.
15. Matthews P. B. C. Mammalian Muscle Receptors and their Central Actions. London. Edward Arnold Publishers Ltd., 1972.
16. Mountcastle V. B. (ed.). Medical Physiology, Vol. 1. 15th Ed. Saint Louis. Mosby, 1984.
17. Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the Brain. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. Springer, 1985.
18. Nieuwenhuys R., Voogd J., Van Huijzen C. The Human

Central Nervous System. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1978.

19. Penfield W., Rasmussen T. The cerebral cortex of man. New York. Macmillan, 1950.
20. Poeck K. Neurologie. 6. Auflage. Berlin-Heidelberg-New York. Springer, 1982.
21. Rowe M., Willis W. D., Jr. (eds.). Development, Organization, and Processing in Somatosensory Pathways. New York. Alan R. Liss, 1985.
22. Ruch T., Patton H. D. (eds.). Physiology and Biophysics. The brain and neural function. Philadelphia-London-Toronto. W. B. Saunders Co., 1979.
23. Von Euler C., Franzen O., Lindblom U., Ottoson D. (eds.). Somatosensory Mechanisms. London. Macmillan Press, 1984.
24. Williams P. L., Warwick R. (eds.). Functional Neuroanatomy of Man. Edinburgh-London-New York. Churchill Livingstone, 1975.
25. Zotterman Y. (ed.). Sensory Functions of the Skin in Primates. Oxford, Pergamon Press, 1976.

Оригинальные статьи и обзоры

26. Boivie J., Perl E. R. Neuronal substrates of somatic sensation. In: International Review of Physiology, Vol. 3. Neurophysiology 1 (ed. C. C. HUNT). p. 303. London. Butterworths, 1975.
27. Darian-Smith I. Touch in primates. Ann. Rev. Psychol., 33, 155 (1982).
28. Foerster O. Symptomatologie der Erkrankungen des Rückenmarks und seiner Wurzeln. In: Handbuch der Neurologie (Hrsg. O. Bumke, O. Foerster), Bd. 5, S. 1. Berlin. Springer, 1936.
29. Gordon G. (ed.). Somatic and Visceral Sensory Mechanism. British Medical Bulletin, 33, 89 (1977).
30. Hensel H. Thermoreceptors. Ann. Rev. Physiol., 36, 233 (1974).
31. Matthews P. B. C. Where does Sherrington's „muscular sense“ originate? Muscles, joints, corollary discharges? Ann. Rev. Physiol., 5, 189-218 (1983).
32. McGloskey D. I. Kinesthetic sensibility. Physiol. Rev., 58, 763 (1978).
33. Merzenich M. M., Kaas J. H. Principles of organization of sensory-perceptual systems in mammals. Progr. Psychobiol. Physiol. Psychol., 9, 1 (1980).
34. Moberg E. The role of cutaneous afferents in position sense, kinaesthesia and motor function of the hand. Brain, 106, 1-19 (1983).
35. Roll J. P., Vedel J. P. Kinaesthetic role of muscle afferents in man, studied by tendon vibration and microneurography. Exp. Brain Res., 47, 177-190 (1982).
36. Vallbo A. B., Johansson R. S. Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation, Human Neurobiol., 3, 3 (1984).
37. Welker W. I. Principles of organization of the ventrobasal complex in mammals. Brain Behav. Evol., 7, 253 (1973).
38. Zimmermann M. Mechanoreceptors of the glabrous skin and tactile acuity. In: Studies in Neurophysiology presented to A. K. McInture (Ed. R. Porter). pp. 267. Cambridge. University Press, 1978.
39. Zimmermann M., Handwerker H. O. (Hrsg.). Schmerz. Konzepte und ärztliches Handeln. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. Springer, 1984.

Глава 10

Ноцицепция и боль

Р. Шмидт

В отличие от других сенсорных модальностей боль дает мало сведений об окружающем нас мире, а скорее сообщает о внешних или внутренних опасностях, грозящих нашему телу. Тем самым она *защищает нас от долговременного вреда* и поэтому необходима для нормальной жизни. Если бы боль нас не предостерегала, уже при самых обыденных действиях мы часто наносили бы себе повреждения и вскоре стали бы калеками.

Следовательно, боль повышает наши шансы на выживание и в этом отношении сходна с другими чувствами. По многим своим *физиологическим* свойствам она также полностью сравнима с ними, хотя и отличается широким спектром особенностей. Чтобы наилучшим образом помочь человеку, испытывающему боль, надо понимать эти ее специфические черты.

Определение боли. Известно много попыток точно и кратко охарактеризовать боль (см. [8]); мы выбрали формулировку, опубликованную несколько лет назад одним международным комитетом экспертов (см. журнал «Pain» 6, 248–252, 1979):

«Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения».

По этому определению боль, как правило, – нечто *большее, чем чистое ощущение*, поскольку обычно сопровождается неприятным аффективным переживанием (см. ниже «Компоненты боли» и рис. 10.2). В определении также четко отражено, что боль ощущается тогда, когда сила стимуляции ткани тела создает опасность ее разрушения. Далее, как указано в последней части определения, хотя всякая боль связана с разрушением ткани или с риском такового, для *болевого ощущения совершенно неважно*, происходит ли повреждение в действительности. Таким образом, это короткое определение характеризует некоторые важные особенности боли, хотя отнюдь не все.

В следующих разделах мы сначала рассмотрим различные типы и компоненты боли и способы, какими они оцениваются и измеряются (10.1), затем обратимся к нейрофизиологии боли (10.2), некоторым патофизиологическим аспектам (10.3), а под конец обсудим эндогенные системы, контролирующие боль, и физиологические механизмы, лежащие в основе важнейших приемов ее облегчения (10.4).

10.1. Характеристика боли

Типы боли

Боль как *модальность* можно отнести к тому или иному *типу*, исходя из места ее возникновения. Эта классификация показана на рис. 10.1. Первая дихотомия делит боль на *соматическую* и *висцеральную*.

Соматическая боль. Если она возникает в коже, ее называют *поверхностной*; если в мышцах, костях, суставах или соединительной ткани – *глубокой*. Таким образом, поверхностная и глубокая боль – это два (под)типа соматической боли.

Поверхностная боль, вызываемая *уколом кожи* булавкой, представляет собой «яркое» по характеру, легко локализуемое ощущение, которое с прекращением стимуляции быстро угасает. За этой *ранней* болью часто следует *поздняя* с латентным периодом 0,5–1,0 с. Поздняя боль по характеру тупая (ноющая), ее труднее локализовать, и она медленнее угасает; ее также легко вызвать сжатием складки кожи между пальцев.

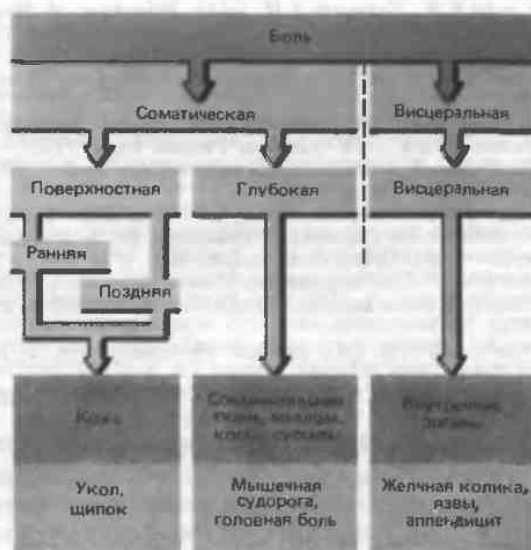


Рис. 10.1. Типы боли (розовый фон) и области происхождения каждого из них (серый фон) с примерами специфических форм боли. Обсуждение в тексте

Глубокая боль. Боль в *скелетных мышцах, костях, суставах и соединительной ткани* называют глубокой. Ее примеры – острые, подострые и хронические боли в суставах, одни из самых обычных у человека. Глубокая боль тупая, как правило трудно локализуемая, и имеет тенденцию к иррадиации в окружающие ткани [6].

Висцеральная боль. Висцеральную боль можно вызвать, например, быстрым сильным растяжением полых органов брюшной полости (скажем, мочевого пузыря или почечной лоханки). Спазмы или сильные сокращения внутренних органов тоже болезненны, особенно когда связаны с неправильным кровообращением (ишемией).

Острая и хроническая боль. Кроме места возникновения важный момент описания боли – ее продолжительность. **Острая боль** (например, от ожога кожи) обычно ограничена поврежденной областью; мы точно знаем, где она возникла, и ее сила прямо зависит от интенсивности стимуляции. Такая боль указывает на грозящее или уже произошедшее повреждение ткани и поэтому обладает четкой *сигнальной и предупреждающей функцией*. После устранения повреждения она быстро исчезает.

С другой стороны, многие виды боли долго сохраняются (например, в спине или при опухолях) либо более или менее регулярно повторяются (например, головные боли, называемые мигренью, боли в сердце при стенокардии). Ее *устойчивые* и рецидивирующие формы вместе называют **хронической болью**. Обычно такой термин применяют, если боль длится больше полугода, однако это всего лишь условность.

С точки зрения сенсорной физиологии, в случае хронической боли часто нет прямой связи между ее интенсивностью и степенью органического повреждения. В пределе она может становиться вообще *«независимой»* от лежащего в ее основе расстройства и проявляться как *отдельный, индивидуальный синдром*, совершенно отличный от острой боли [9, 10, 11, 13].

Обычно хронической боли нельзя приписать какой-либо физиологической функции. В этом отношении она «бессмысленна» и ее надо облегчать. Но нельзя игнорировать тот факт, что у хронической боли бывает четкая *социальная функция*, которая, по крайней мере в некоторых случаях, служит противоказанием к такому лечению (например, если оно угрожает разрушить социальную структуру, в которой живет страдающий человек) [10, 11, 18].

В некоторых случаях периферическую органическую причину хронической боли найти вообще невозможно. Если пользоваться психиатрическими критериями, здесь применим термин *психогенная боль*. Иногда она может быть *галлюцинацией*, как и в случае других сенсорных модальностей. Однако чаще речь идет о *конверсионном неврозе*. Поразительное и типичное свойство такой боли – то, что функция «болящего» органа нисколько не нарушена, даже когда пациент чрезвычайно сильно страдает. В данном случае у него налицо неосознаваемый психический конфликт, который он способен преодолеть только как физический феномен, в частности – боль [11].

Зуд. Зуд – это еще недостаточно изученный тип кожного ощущения. Мы упоминаем его потому, что он *по меньшей мере связан с болью* и может быть особой ее формой, возникающей в определенных условиях стимуляции. Действительно, ряд вызывающих зуд стимулов высокой интенсивности приводит к болевым ощущениям; кроме того, блокада ноцицептивного пути в переднебоковом канатике сопровождается исчезновением зуда, тогда как при нарушениях восприятия давления и прикосновения (передаваемого в заднем столбе) он сохраняется. Показано также, что кожа ощущает его только в отдельных *точках зуда*, которые соответствуют *болевым точкам* (ср. рис. 10.4).

Однако, исходя из других соображений, зуд – это ощущение, *независимое от боли*, возможно, со своими собственными рецепторами. Например, его удастся вызвать только в самых верхних слоях эпидермиса, тогда как боль возникает и в глубине кожи. Можно также особыми методами стимулировать любую степень зуда без боли, и наоборот. Наконец, предпосылкой для возникновения зуда, по-видимому, служит выделение некоего химического вещества, вероятно, *гистамина*. Его внутрикожная инъекция вызывает сильный зуд: он же выделяется в коже при ее повреждениях, вызывающих зуд.

Компоненты боли

Сенсорный компонент. При погружении руки в воду с температурой выше 45°C возбуждаются *ноцицепторы в коже* (определение см. 10.2). Их афферентные импульсы передают информацию о *местонахождении* горячего стимула, *начале и окончании* (как только руку вынимают из воды) его действия и о его *интенсивности*, зависящей от температуры воды. Мы осознаем эту информацию в виде *ощущения*, как и другие сенсорные сигналы, например, как тепло или холод при погружении руки в воду. Этот аспект боли называют ее *сенсорным*, или *сенсорно-дискриминативным*, компонентом (рис. 10.2).

Аффективный компонент. Продолжим только что рассмотренный пример. Купаясь в воде с температурой 25°C очень жарким летним днем, мы не просто ощущаем кожей холод; одновременно он вызывает приятное чувство свежести. Однако в холодный зимний день та же вода казалась бы неприятно холодной. Иначе говоря, сенсорное ощущение может вызывать *удовольствие или неудовольствие в зависимости от исходных условий и других обстоятельств*. Это справедливо практически для всех сенсорных модальностей – зрения, слуха, обоняния или осязания. Боль – исключение. Вызываемые ею аффекты, или эмоции, почти исключительно неприятные; она портит наше самочувствие, мешает жить. Этот аспект боли и есть ее *аффективный*, или *эмоциональный*, компонент.

Вегетативный компонент. Погружение руки в горячую воду вызывает не только боль, но и расши-



Рис. 10.2. Компоненты боли, активируемые вредными стимулами. Участие сенсорного, афферентного и вегетативного компонентов в оценке (когнитивный аспект) и выражении (психомоторный аспект) боли варьирует в зависимости от ее природы. Результат оценки в свою очередь влияет на величину аффективного и вегетативного компонентов (пунктирные стрелки). Схема применима и к боли, не вызванной ноцицептивным или невралгическим возбуждением

рение сосудов кожи, а следовательно, усиливает в ней кровоток, что заметно по ее покраснению. И напротив, погружение в ледяную воду сужает сосуды и ослабляет кровоток. В обоих случаях, как правило, повышается кровяное давление, учащается пульс, расширяются зрачки, изменяется ритм дыхания. Эти реакции на болевую стимуляцию – *рефлексы вегетативной нервной системы*. Иными словами, у боли есть вегетативный компонент, иногда очень сильный, особенно при *висцеральной боли*; например, при желчной колике он может принять форму тошноты, рвоты, потоотделения и падения кровяного давления.

Двигательный компонент. Наконец, всем известно, что, когда рука случайно прикасается к горячей воде, она отдергивается еще до того, как мы осознаем боль и принимаем решение отреагировать на нее произвольно. Этот *двигательный компонент* боли проявляется как *рефлекс избегания или защиты* во многих ситуациях. Он особенно важен в случае вредных стимулов наружного происхождения, но может быть найден даже у глубокой и висцеральной боли, например в форме *мышечного напряжения*. В еще более широком смысле и другие поведенческие проявления боли, возникающие вследствие ее оценки (см. ниже), также относятся к ее моторным, или, лучше сказать, *психомоторным компонентам* (рис. 10.2, справа внизу).

Обычно все компоненты боли возникают вместе, хотя и в разной степени. Однако их центральные проводящие пути местами совершенно раздельны, и связаны они с раз-

личными частями нервной системы. Например, сенсорный компонент имеет таламокортикальный субстрат, у аффективного в его роли выступают главным образом лимбические структуры, но также и вегетативная, и двигательная системы. Поэтому компоненты боли в принципе вполне могут возникать изолированно друг от друга. Например, спящий человек отдергивает руку от болевого стимула, даже не ощущая боли сознательно, а у децеребрированных животных наблюдаются двигательные и вегетативные реакции на нее (псевдоаффективные реакции [31]), такие же, как у интактных животных, хотя и в отсутствие переднего мозга.

Оценка и выражение боли

В оценку боли (*слабая, неприятная, беспокоящая, сильная, невыносимая*) разные ее компоненты вносят неодинаковый вклад (рис. 10.2, справа). Например, при поверхностной боли обычно преобладает сенсорный компонент, при висцеральной – вегетативный, а оценка хронической боли часто решающим образом зависит от аффективного компонента.

Главное в этой оценке – *сравнение боли, испытываемой в данный момент с прошлыми видами боли*, последствия которых известны. Иными словами, текущее ощущение измеряется относительно прежних, хранящихся в краткосрочной и долгосрочной памяти, и оценивается в свете накопленного опыта. Следовательно, такую оценку можно рассматривать как *распознающий*, т. е. *когнитивный компонент боли*. В зависимости от результата этого когнитивного процесса боль будет *выражаться* по-разному (психомоторный компонент): мимикой, стоном, просьбами дать обезболивающее средство и т. п. Когнитивное суждение, вероятно, влияет и на степень проявления аффективного и вегетативного компонентов боли (пунктирные стрелки на рис. 10.2), которые, таким образом, не только учитываются при ее оценке, но и в свою очередь зависят от результата последней. Мы больше страдаем от боли, которая, по нашему мнению, окажет «важное» влияние на самочувствие, чем от такой же сильной, но привычной и «безвредной».

На оценку боли и ее выражение влияет и ряд других факторов. Например, жалобы человека на боль сильно зависят от его *социального положения, семейного воспитания и этнического происхождения*. Поведение индийского воина под пытками будет с точки зрения выражения боли совсем иным, чем у южноитальянской домохозяйки с желчной коликой, даже если они испытывают боль одинаковой интенсивности.

Кроме того, на оценку боли часто решающим образом влияют *обстоятельства, при которых она возникает*. Хорошо известно, что солдатам, раненым в бою, нужно гораздо меньше болеутоляющих средств, чем людям, получившим такие же повреждения в гражданской жизни. По-видимому, ожидание отправки домой и умиротворение от того, что повезло выжить одному из немногих, значительно ослабляют восприятие боли и заставляют оценивать ее как менее сильную.

Однако вопреки ожиданиям обнаружены лишь *слабые корреляции между поведением при боли и устойчивыми чертами личности* (например, при сравнении экстравертов и интровертов). Предсказать на основе анализа личностных переменных, как человек будет реагировать на боль, в принципе невозможно [18].

Наконец, следует также указать, что поведенчески и эмоционально *нормальные реакции на болевые стимулы*, по-видимому, в значительной степени не относятся к врожденным; молодой организм *научается* им. Если этот опыт не приобретен в раннем детстве, выработать такие реакции позднее очень трудно. Щенки, ограждаемые от вредных стимулов в течение первых восьми месяцев жизни, оказывались неспособными правильно реагировать на боль и в дальнейшем научались этому медленно и несовершенно. Они неоднократно «нюхали» открытое пламя, а на глубокое погружение иглы в кожу отвечали лишь локальными рефлекторными вздрагиваниями. Сходные наблюдения сделаны и на молодых макаках-резусах (см. ссылки в [8, 11]).

Измерение боли

Субъективная алгезиметрия. Для экспериментального изучения соотношений между вредным стимулом и болью у людей применимы классические психофизические методы. В экспериментальной алгезиметрии [3, 20] используются как субъективные, так и объективные тесты. Боль можно вызвать тепловыми, электрическими, механическими или химическими стимулами. В субъективной алгезиметрии измеряют: **болевой порог**, т. е. наименьшую интенсивность стимула, вызывающую ощущение боли; **интенсивность боли**, выражаемую словесно или каким-нибудь другим сигналом; **порог болеустойчивости** — интенсивность стимуляции, при которой испытуемый просит ее прекратить.

Адаптация к боли. Кроме интенсивности болевое ощущение, с клинической точки зрения важно, адаптируется ли к нему человек. Субъективный опыт как будто указывает на **отсутствие адаптации** (головная и зубная боль могут длиться часами). Когда боль от длительного действия горячего измеряют экспериментально (рис. 10.3), адаптации к ней также не обнаруживают. Болевой порог со временем даже слегка понижается, и это показывает, что длительная температурная стимуляция вызывает **сенситизацию** ноцицепторов в зоне воздействия. (С другой стороны, в обыденной жизни обычно наблюдается **привыкание** к многократным ноцицептивным стимулам.)

Объективная алгезиметрия. Применительно к человеку объективная алгезиметрия состоит главным образом в измерении двигательных и вегетативных реакций на боль и записи вызванных потенциалов коры головного мозга (термин «объективная» просто означает, что измеряются переменные, регистрируемые наблюдателем, а не «субъективные» ответы испытуемого). Часто одновременно применяют

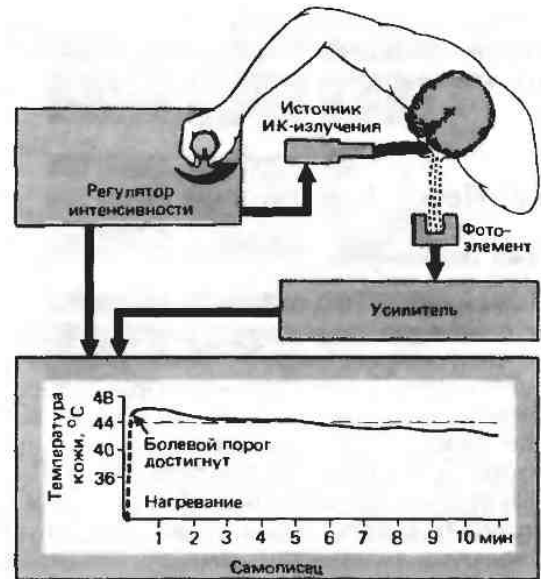


Рис. 10.3. Экспериментальная температурная болевая стимуляция. Инфракрасные лучи нагревают зачерненный участок кожи на лбу испытуемого. Температура кожи измеряется фотоэлементом и регистрируется самописцем (по Hardy: J. appl. Physiol. 5, 725, 1953 с изменениями). Красная кривая — зависимость болевого порога (средние значения) от продолжительности действия теплового стимула. Испытуемого просят в ходе опыта самостоятельно регулировать интенсивность излучения на таком уровне, чтобы на лбу едва ощущалась боль. Начальный подъем температуры кожи выше болевого порога объясняется инерцией аппаратуры (по Greene, Hardy: J. appl. Physiol. 17, 693, 1962, с изменениями)

несколько методов (например, запись вызванных потенциалов при слежении за диаметром зрачка как за показателем симпатического тонуса), причем субъективные тесты могут сочетаться с объективными (**многомерная алгезиметрия**). Экспериментальная алгезиметрия — быстро расширяющаяся область исследований, способная дать фундаментальную информацию о природе боли [3, 20].

Клиническая алгезиметрия. Один из подходов клинической алгезиметрии основан на применении методов **относительных оценок (субъективных)**; например, больного просят в разное время отражать свои болезненные ощущения на простой аналоговой шкале — от отсутствия боли до ее нестерпимости. По другому методу ему предлагают списки вопросов типа широко применяемой «Болевой анкеты Магилла» (McGill), разработанной канадским психологом Роналдом Мелзаком (см. [8]). Наконец, клиническая боль может быть также соотнесена по интенсивности с экспериментальной. Например, при определении коэффициента турникетной

боли больной сравнивает свои ощущения с экспериментально вызванной (наложением жгута) ишемической мышечной болью [10].

10.2. Нейрофизиология боли

Теория боли

Теория специфичности боли. Современные гипотезы о происхождении боли в тканях исходят из того, что это независимое ощущение со своим собственным специализированным нервным аппаратом из рецепторов, проводящих путей и центров. Согласно такому представлению, подкрепленному многими экспериментальными данными, все люди и практически все животные обладают особыми рецепторами с очень высоким порогом, которые возбуждаются только стимулами, повреждающими или грозящими повредить окружающую ткань. Рецепторы, реагирующие на такие «вредные» стимулы, названы **ноцицепторами**, а активируемые ими нейронные структуры — **ноцицептивной системой**. Соответственно *рецепция, проведение и центральная нервная обработка* вредоносных сигналов составляют *ноцицепцию*; тем самым проводится грань между «объективными» нейронными процессами и «субъективным» ощущением боли.

С такой точки зрения «теория специфичности боли» становится просто теорией специфичности *ноцицепции*. Это лишь один пример иногда еще встречающегося смешения терминов «ноцицепция» и «боль». Однако их следует различать: ноцицептивные нейронные структуры и происходящие в них электрические и химические процессы отнюдь не эквивалентны субъективно испытываемой боли.

Одним из первых экспериментальных подтверждений теории специфичности было наблюдение, проиллюстрированное рис. 10.4: болевая чувствительность не распределена по коже равномерно; как и в случае механо- и терморецепции, болевые стимулы воспринимаются только в дискретных **болевых точках**. Их *гораздо больше*, чем точек давления (отношение 9:1 на рис. 9.4). Холодовых и тепловых точек на коже еще меньше, чем последних. Уже по этой причине представлялось вероятным, что ноцицепция обслуживается особыми, специализированными ноцицепторами, а не механо- и терморецепторами, как требовали бы описанные ниже теории интенсивности и распределения импульсов.

Ноцицептивные теории интенсивности и распределения импульсов (pattern theory). Долгое время эти теории конкурировали с теорией специфичности. Они исходили из того, что огромное разнообразие вредных стимулов (т. е. отсутствие единственного адекватного стимула) как будто несовместимо с существованием специализированных ноцицепторов. Согласно этим концепциям, боль возникает

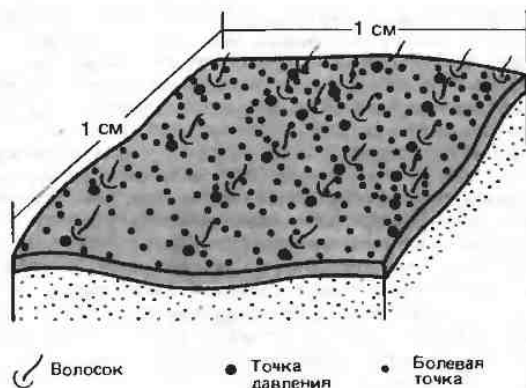


Рис. 10.4. Точки на коже человека, воспринимающие боль и давление (внутренняя сторона предплечья). Положение болевых точек определено с помощью волосков Фрея (Strughold: Z. Biol. 80, 376, 1924)

всегда, когда интенсивность стимуляции низкочастотных механо- и терморецепторов превышает определенный уровень. По теории интенсивности ноцицептивные стимулы вызывают особо высокочастотные всплески импульсации низкочастотных рецепторов, а теория распределения импульсов предполагала особый характер импульсации, отличный от возникающего в ответ на безвредные стимулы. Эти теории привлекали главным образом своей кажущейся простотой, поскольку связывали ноцицепцию со специфическими нейронными структурами. В наше время они уже не представляются такими простыми, как прежде; кодирование разной сенсорной информации в одной нервной сети считается сейчас значительно более сложной проблемой, чем ее обработка в разных системах.

Теория воротного контроля. Предложенная в 1965 г. Мелзаксом и Уоллом [22] теория воротного контроля спинальной переработки ноцицептивной информации постулировала, что торможение относящихся к ноцицептивной системе центростремительных нейронов задних рогов обусловлено возбуждением *толстых нисходящих ноцицептивных* афферентов (ворота закрыты), а активацию их — возбуждением *тонких ноцицептивных* афферентов (ворота открыты). Считалось, что такое торможение генерируется в студенистом веществе заднего рога спинного мозга и (это было главным в теории) обеспечивается исключительно **пресинаптическим тормозным механизмом**, действующим на *тонкие ноцицептивные афференты*. Данную гипотезу не удалось подтвердить экспериментально, ее основные положения были отвергнуты [26, 27], и авторам пришлось внести в свою концепцию изменения [8].

Второй основной постулат теории воротного контроля состоит в том, что спинальные тормозные механизмы ноцицепции в студенистом веществе активируются также *нисходящими тормозными системами*, т. е. *даже на спинальном уровне* ноцицептивная информация находится под **центробежным контролем**. Наличие таких нисходящих тормозных систем теперь считается доказанным не только в ноцицеп-

тивной, но и во всех других соматосенсорных системах, причем в некоторых из них они известны уже давно (см. рис. 9.26, с. 219). Заслуга теории воротного контроля остается в том, что она привлекла внимание к существенной модуляции ноцицептивных входов в спинной мозг на уровне уже первых центральных нейронов *локальными и нисходящими* влияниями [14, 27, 30].

Трансдукция и трансформация в ноцицепторах

Модальность и строение ноцицепторов. Большинство ноцицепторов, обнаруженных на сегодняшний день в коже человека, реагирует на **механические** (например, укол, щипок), **термические** (нагревание, охлаждение) и **химические** (брадикинин, простагландин и др.) стимулы (рис. 10.5). Иными словами, они **мультимодальны**. Мультимодальные ноцицепторы, по-видимому, преобладают также в скелетной мускулатуре, сухожилиях и суставах [5, 23]. Впрочем, последние изучены почти исключительно у животных, у которых чаще, чем у людей, встречаются **униmodalные** ноцицепторы, например рецепторы жжения. Гистологически ноцицепторы представляют собой **свободные** или, точнее говоря, **нейнкапсулированные нервные окончания**. Их ультраструктурная локализация в ткани и связь с окружающими периневральными структурами изучены очень слабо. По-видимому, они находятся главным образом в адвентициальной оболочке мелких кровеносных и лимфатических сосудов близ их просвета, в соединительнотканых промежутках и, как ни удивительно, в самом эндоневрии [17].

Это *ни в коей мере* не означает, что все нейнкапсулированные нервные окончания служат ноцицепторами. Во всех тканях, в том числе, безусловно, в коже, скелетных мышцах, сухожилиях, суставах, миокарде и других внутренних органах, находится множество **не ноцицептивных** сенсорных образований с **нейнкапсулированными нервными окончаниями**. Они специфически чувствительны к слабым механическим или термическим и к безвредным химическим стимулам; их активность боли не вызывает (см., например, [23, 24]).

Возбуждение ноцицепторов. Структуры и субстраты, участвующие в возбуждении ноцицепторов, представлены схематически на рис. 10.6. Цепь событий всегда начинается с появления «первой опасности», т.е. агента, угрожающего прервать нормальное функционирование ткани. Это могут быть, например, бактерии, проникающие в сустав, неправильный кровоток через сердечную мускулатуру или выделение (гипотетического) фактора мигрени. В качестве «первой опасности» могут также выступать сильные механические воздействия, жара и холод.

В некоторых случаях этот агент стимулирует ноцицепторы непосредственно (например, сильное механическое воздействие). Однако, вероятно, го-

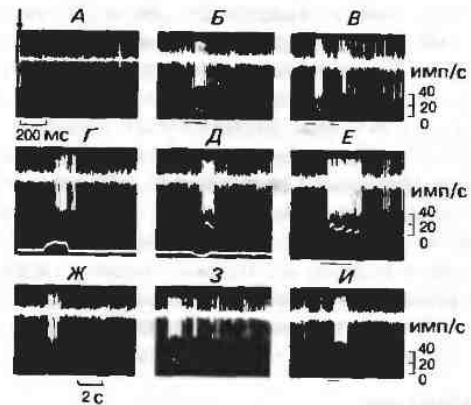


Рис. 10.5. Реакции одиночного мультимодального ноцицептора у бодрствующего человека. Импульсация регистрировалась через кожу металлическим микроэлектродом, соприкасающимся с малоберцовым нервом на уровне колена, во время стимуляции кожи в его рецептивном поле на большом пальце ноги. **А.** Реакция на одиночный электрический стимул. **Б.** Стимуляция волоском Фрея, вызывающая ощущение щекотки через 2 с после ее начала. **В.** Ритмичное сильное постукивание по рецептивному полю тонкой палочкой вызывает легкую боль. **Г.** Стимуляция стержнем (массой 15 г) ощущается как давление. **Д.** Давление заостренным стерженьком массой 5 г воспринимается как легкая боль. **Е.** Укол булавкой вызывает раннюю и позднюю боль. **Ж.** Нанесение едкого порошка на рецептивное поле вызывает жгучий зуд. **З.** Прикосновение крапивы приводит к боли с последующим зудом. **И.** Горячий термод сначала вызывает острую боль, которая затем становится жгучей (Torebjörk H. E., Acta Physiol. Scand. 92, 374, 1974)

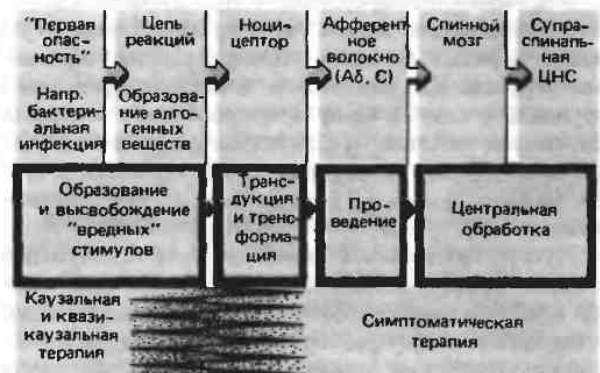


Рис. 10.6. Структуры и субстраты, обуславливающие ноцицептивные боли. *Вверху* последовательность стадий возникновения боли; *посередине* – этапы обработки информации. *Внизу* показано, что каузальная и квази-каузальная терапия болей, обусловленных возбуждением ноцицепторов, возможна только в периферической ткани

раздо чаще они активируются *цепочкой клеточных и тканевых реакций*, приводящей к высвобождению одного или более веществ (например, простагландинов, брадикинина, серотонина и т. п. при воспалении сустава), которые затем служат непосредственными стимулами, возбуждающими и сенситизирующими ноцицепторы. Генераторные, или рецепторные, потенциалы, вызываемые ими в *трансдукционных зонах* ноцицепторов, нельзя зарегистрировать электрофизиологическими методами, но следующий этап *трансформации* дает потенциалы действия, которые можно наблюдать в соответствующих афферентах у человека и животных, как показано на рис. 10.5.

Сенситизация и десенситизация. Порог ноцицепторов для вредных стимулов неодинаков и постоянен. Здоровая ткань содержит ноцицепторы с сильно различающимися порогами, которые в некоторых случаях так высоки, что эти рецепторы невозможно возбудить в опыте («спящие» ноцицепторы). Однако, если ткань патологически изменена (например, при воспалении), все ноцицепторы *сенситизируются*, т. е. их пороги снижаются, причем иногда настолько, что даже неврвные в норме стимулы теперь вызывают возбуждение. Даже «спящие» ноцицепторы «просыпаются» [24, 25]. Вероятно, сенситизация вызывается *алгезическими веществами*, например простагландинами, но детали этого механизма неизвестны. Можно наблюдать и противоположный эффект — повышение порога, т. е. *десенситизацию ноцицепторов*. Некоторые анагетика, по-видимому, действуют на периферии, приводя именно к такому результату.

Периферическое проведение ноцицептивных сигналов

В принципе периферическое проведение ноцицептивных сигналов можно приписать только двум типам нервных волокон — *тонким миелинизированным* (группа III, или Aδ) и *немиелинизированным* (группа IV, или C). Скорости проведения в первых составляют обычно от 2,5 до 20 м/с, а во вторых они ниже 2,5 м/с (в среднем 1 м/с, ср. табл. 2.1, с. 45). Волокон группы IV гораздо больше, чем волокон группы III.

Путем градуальной электрической стимуляции кожных нервов у людей непосредственно показано, что возбуждение толстых (низкопороговых) миелинизированных афферентов (группы II) не вызывает болевых ощущений, а высокопороговых афферентов групп III и IV — вызывает. По-видимому, в случае поверхностной кожной боли ранняя боль (см. с. 222) передается волокнами группы III, а поздняя — волокнами группы IV.

Этот вывод подкрепляется следующими данными. Во-первых, когда проведение в нерве блокировано механическим сдавливанием, сначала оно действует на толстые

волокна и лишь несколько позже — на тонкие. Пока блокированы только волокна группы II, сохраняются оба типа поверхностной боли, но как только затрагиваются волокна группы III, ранняя боль исчезает, и остается только поздняя. Во-вторых, когда нерв блокирован местным анестетиком (например, новокаином), к которому волокна группы IV более чувствительны, чем волокна группы III, наблюдается обратное явление: тупая поздняя боль исчезает раньше острой ранней. В-третьих, электрическая стимуляция обнаженных кожных нервов с интенсивностью, возбуждающей волокна группы III, вызывает острые болевые ощущения. Однако, если миелинизированные волокна блокированы, а интенсивность стимуляции соответствует группе IV, возникает тупая, жгучая боль, субъективно настолько неприятная, что описывается как трудно переносимая. Разница в латентных периодах двух болевых ощущений, очевидно, объясняется прежде всего разными скоростями проведения в двух типах волокон.

В скелетных мышцах, суставах и других глубоких тканях *ноцицепторы*, по-видимому, иннервируются почти исключительно волокнами групп III и IV [5, 23, 24]. Большинство афферентов, идущих от внутренних органов, не миелинизированы. Пока еще неизвестно, какие из них служат для *регуляции висцеральных рефлексов*, а какие ответственны за *висцеральную боль*.

Центральные проведение и обработка информации

В спинном мозгу ноцицептивные афференты оканчиваются на нейронах в заднем роге. Эти клетки дают начало *трактам переднебоковых канатиков* (спиноталамическим и др.), подробно описанным в предыдущей главе. Они восходят к стволу мозга, где к ним присоединяются ноцицептивные афференты от области головы (в основном из состава тройничного нерва); затем информация направляется к таламусу (рис. 10.7, слева; см. также рис. 9.20). Сведения о механизме работы этих восходящих систем, их последующих центростремительных проекциях и об участии ретикулярной формации, таламуса и коры больших полушарий в переработке ноцицептивных сигналов приводятся в соответствующих разделах предыдущей главы [14, 30].

Здесь мы остановимся лишь на участии коры больших полушарий в ноцицепции и формировании болевых ощущений, в частности на его сенсорно-дискриминативном и когнитивном компонентах, только ради того, чтобы упомянуть о господствовавшем в первой половине нашего столетия, основанном на клинических и экспериментальных данных мнении, согласно которому кора для проявления таких сознательных ощущений вовсе не обязательна. Главным центром их возникновения считался *таламус*. Последующие тщательные наблюдения, особенно над людьми, получившими мозговые травмы во время второй мировой войны, привели к *пересмотру этой точки зрения*. Было установлено, что повреждение определенных корковых областей в глу-

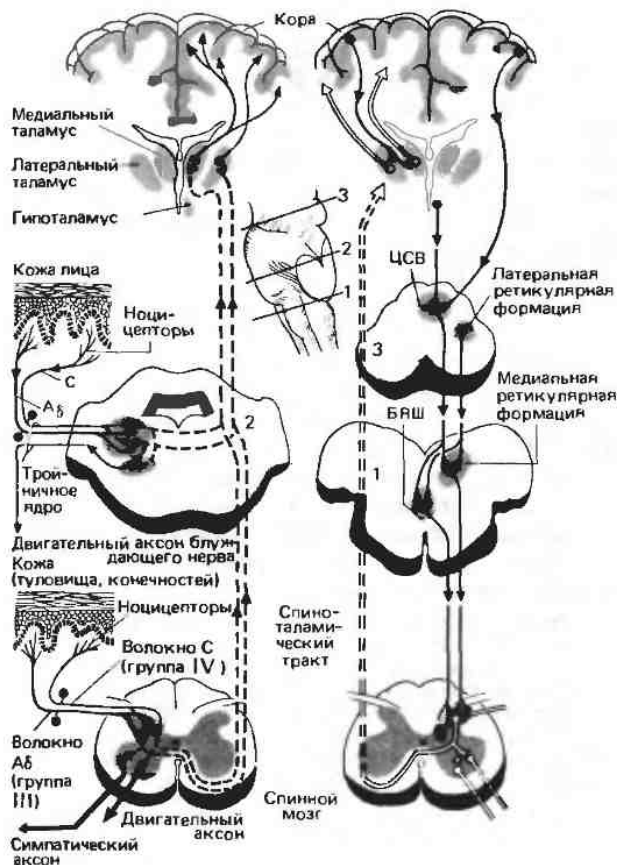


Рис. 10.7. Схема, демонстрирующая восходящие ноцицептивные пути (слева) и системы нисходящих трактов, модулирующих ноцицептивные сигналы (справа). Из восходящих систем показаны только спинально-таламический тракт и соединяющиеся с ним тройнично-таламические пути. Другие тракты, участвующие в восходящем проведении ноцицептивной информации (например, спинореткулярный и спиноцеребральный), опущены для простоты изображения. Специфические таламокортикальные тракты начинаются в латеральном таламусе и оканчиваются главным образом в соматосенсорной коре. Эфференты медиальных таламических ядер более диффузны; они проецируются не только на обширные области лобной коры, но и на подкорковые структуры, особенно на лимбическую систему (она сама и ретикулярные входы в эти ядра не показаны). Нисходящие системы действуют преимущественно на спинальном уровне (или на не показанные здесь соответствующие тройничные структуры). Центральная врезка – вид сбоку ствола мозга с уровнями разреза: 1 – краниальный край нижней оливы; 2 – середина моста; 3 – нижняя часть среднего мозга; ЦСВ – центральное серое вещество среднего мозга; БЯШ – большое ядро шва (nucleus raphe magnus) (по экспериментальным данным многих авторов)

бине теменной части центральной борозды вызывает устойчивую контралатеральную нечувствитель-

ность к боли. В некоторых случаях она только частичная (например, у руки или ноги), в других затрагивается вся половина тела. Позднее удалось подтвердить такие данные экспериментально: локальная электрическая стимуляция этих зон головного мозга вызывает у людей боль. Значит, можно сделать вывод, что болевые ощущения, как и все прочие сознательные сенсорные процессы, невозможны без коры больших полушарий [29].

10.3. Патофизиология ноцицепции и боли

Боль, возникающая при возбуждении ноцицепторов, является нормальной, физиологической. Но она может вызываться и возбуждением более проксимальных участков ноцицептивных систем (например, психогенная боль, с. 223). Следует также иметь в виду, что чувствительность ноцицепторов способна сильно изменяться за счет сенситизации и десенситизации (с. 228), а это, как и центральные колебания чувствительности, существенно сказывается на болевых ощущениях. Именно такие ситуации вместе с передачей боли в здоровых частях тела и обсуждаются в настоящем разделе.

Проецируемая и невралгическая боль

Проецируемая боль. Эта боль – *простейшая иллюстрация* возможности возникновения боли не только в ноцицепторах. Например, все знают, что резкий удар по локтю может стимулировать локтевой нерв и вызвать неприятные ощущения в иннервируемой им области (рис. 10.8). Очевидно, импульсация его афферентных волокон, генерируемая в локте, **проецируется** нашим сознанием на область, содержащую их сенсорные окончания, поскольку обычно она возникает именно в этих рецепторах. Появляющиеся ощущения (покалывание и т.п.) бывает трудно истолковать, так как чередование импульсов, вызываемое прямой механической стимуляцией нервных волокон, в норме не встречается.

В принципе проецируемые ощущения – свойство всех сенсорных модальностей, но только **проецируемая боль** важна в клинике. Например, она часто вызывается сдавлением спинномозгового нерва при острой патологии межпозвоночного диска. Этот механический стимул вызывает центростремительные импульсы в ноцицептивных волокнах, а связанные с ними болевые ощущения проецируются на область, иннервируемую пострадавшим нервом (разумеется, боль может локализоваться и в области самого диска). Следовательно, в случае проецируемой боли места действия вредного агента и ощущения боли не совпадают.

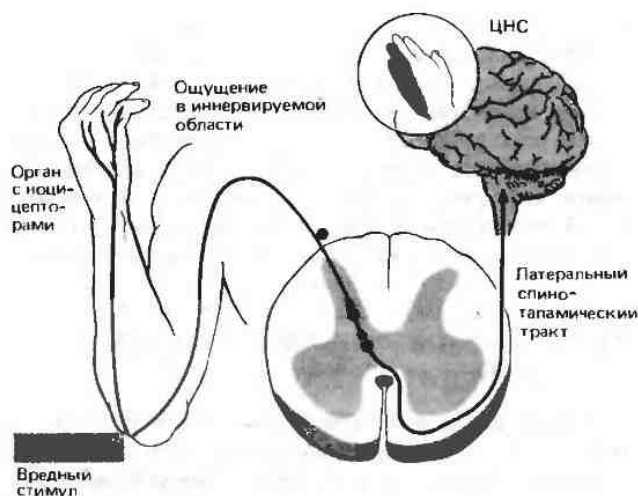


Рис. 10.8. Схема возникновения процируемой боли. Обсуждение в тексте

Невралгия. Гораздо серьезней острой проецируемой боли этого типа проецируемая боль, обусловленная *непрерывным возбуждением нерва или заднего корешка*. Такая хроническая патология вызывает «спонтанную» боль, часто возникающую волнами или приступами. Обычно, как и свойственно проецируемой боли, ощущение ограничено областью, иннервируемой пораженным нервом или корешком. Такой вид боли, обусловленный *патологической генерацией импульсов в ноцицептивных волокнах* (а не в ноцицепторах), называют невралгией или *невралгической болью*.

Мембрана ноцицептивных афферентов обычно служит только для проведения импульсов, генерируемых в сенсорных окончаниях. Механизм, придающий ей способность к *регенеративной импульсации* при длительном растяжении или сдавлении (и, возможно, при действии химических веществ, накапливающихся вследствие воспаления или повреждения ткани), неясен. Патофизиологически речь могла бы идти о встраивании регенеративной мембраны, демаскировке предсуществующей регенеративной мембраны или процессе восстановления в аксоне или периневральной ткани. Возможно, регенеративная импульсация обусловлена несколькими факторами.

Каузалгия. По неизвестным причинам повреждение нерва (особенно при огнестрельных ранениях) может вызывать особую форму невралгии – хроническую мучительную боль в иннервируемой им области, сопровождающуюся *сосудистыми и трофическими нарушениями* в этом участке. В совокупности это называется *каузалгией* [7]. Нарушение кровообращения и питания тканей указывает на участие в этом процессе *симпатической нервной системы*.

Отраженная боль

Ноцицептивная стимуляция внутреннего органа часто вызывает ощущение боли не (или не только) в нем самом, а (также) в отдаленных, поверхностных частях тела. Такая боль называется *отраженной*. Как правило, она охватывает участки периферии,

иннервируемые тем же сегментом спинного мозга, что и затронутый внутренний орган. Иными словами, на поверхности кожи боль проявляется в соответствующем *дерматоме* (ср. рис. 9.18 на с. 211). Поскольку связь между дерматомами и внутренними органами известна, отраженная боль часто очень помогает при диагностике.

Вероятный механизм *возникновения отраженной боли* показан на рис. 10.9. Одна из ее причин – конвергенция ноцицептивных афферентов от кожи и внутренностей на одних и тех же клетках, дающих начало восходящим ноцицептивным трактам (левая половина рисунка). Вторая причина – ветвление первичных ноцицептивных афферентов в спинальных нервах с образованием двух или более коллатералей, так что одно волокно иннервирует и поверхность, и внутреннюю структуры. В обоих случаях возбуждение центральных ноцицептивных нейронов воспринимается как периферическая боль, возможно, потому, что такая интерпретация обычно соответствует *прошлому опыту*.

Другое следствие центральных конвергенции и дивергенции ноцицептивных афферентов, показанное на рис. 10.9, – возможность развития в затронутым дерматоме *гиперпатии* или *гиперестезии* (см. ниже) кожи. Причина в усилении возбудимости спинальных интернейронов ноцицептивными импульсами из глубоких тканей, поэтому стимул, действующий на кожу, вызывает центральную активность, превышающую нормальную. Наконец, следует иметь в виду, что невралгия также может создавать впечатление отраженной боли или включать в себя отраженный компонент.

Аномально сильная или слабая болевая чувствительность

Для всей ноцицептивной системы характерна высокая пластичность, обусловленная отчасти весьма изменчивой чувствительностью *ноцицепторов* (например, воспалительными процессами, см. выше). Другая причина – обширные *центральные дивергенция и конвергенция ноцицептивной системы*, лежащие в основе и отраженной боли. Болевая чувствительность может *повышаться и снижаться*, причем это может касаться только ее одной или же сочетаться с другими изменениями чувствительности. Терминология отражает такую сложность следующим образом.

В состоянии, называемом *аллодинией*, боль вызывается *безвредной* стимуляцией нормальной кожи; например, ноцицепторы становятся настолько сенситизированными, что даже обыкновенное механическое или термическое раздражение приводит к болевым ощущениям. Это состояние отлично от *гипералгезии*, т. е. сверхчувствительности к *вредным* стимулам. *Гиперестезия* – это сверхчувствительность *механо- и терморецептивных систем* к невреждающим стимулам. В каждом случае надо уточнять, какая

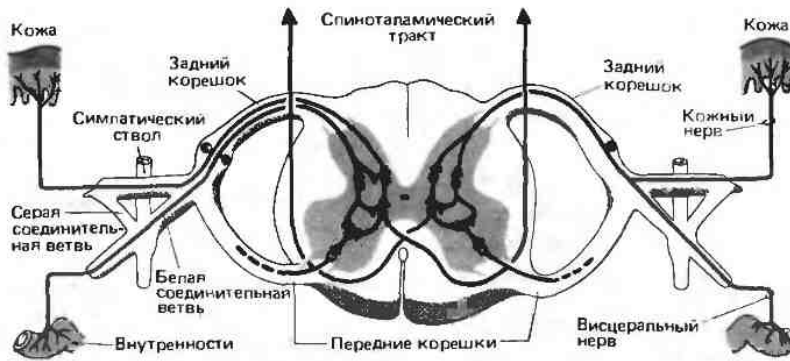


Рис. 10.9. Пути возникновения отраженной боли. *Слева:* некоторые из ноцицептивных афферентов от внутренних органов оканчиваются в заднем роге на тех же нейронах, что и ноцицептивные афференты от кожи. *Справа:* в некоторых случаях ветви одного и того же ноцицептивного афферента иннервируют и поверхностную, и глубокую ткани

модальность стала гиперестетичной и к каким формам стимуляции. **Гиперпатия** – это болевой синдром, отличающийся усиленной реакцией с запаздывающим началом и последствием, сохраняющимся по окончании стимуляции; она особенно отчетливо выражена при многократном раздражении. Гиперпатия может сочетаться с гипо-, гипер- или дизестезией.

При **гипоалгезии** чувствительность к вредным стимулам понижена. Обычно это составная часть **гипестезии**, т.е. пониженной чувствительности к соматосенсорным стимулам. Полное отсутствие боли в ответ на вредную стимуляцию, называемое **аналгезией**, почти всегда сочетается с нарушениями или дефицитом других сенсорных модальностей. Например (в простейшем случае), перерезка или блокада (скажем, новокаиновая) кожного нерва вызывает не только аналгезию в иннервируемой им области, но и отсутствие в ней других ощущений, т.е. местную анестезию.

Встречаются люди с **полной врожденной нечувствительностью к боли**. Иногда в таких случаях не удается обнаружить четкого дефекта нервной системы; иногда отсутствуют либо ноцицептивные афференты периферических нервов, либо первые нейроны высшего порядка в заднем роге спинного мозга (в тракте Лиссауэра). В любом случае симптомы одни и те же: больные не воспринимают вредные стимулы как таковые. Поэтому обычно уже с первых лет жизни они постоянно получают серьезные травмы или сами себя ранят. Как правило, такие аномалии приводят к ранней смерти [11].

Центральная боль. Функциональные нарушения или дефекты спинальной и супраспинальной ноцицептивных систем могут приводить к их повышенной возбудимости и даже спонтанной активности, что вызывает сильную боль. К обычным примерам такой **центральной боли** относится «болезненная ане-

стезия» (*anesthesia dolorosa*) после извлечения задних корешков, **фантомная боль** после ампутаций [12] и **таламическая боль**, связанная с заболеваниями сенсорных вентральных ядер таламуса.

10.4. Эндогенное и экзогенное торможение боли

Внутренние системы подавления боли

Человеческий организм обладает целым рядом возможностей снижения активности своих центральных ноцицептивных систем. Как действуют эти **эндогенные системы подавления боли**, недавно стало яснее благодаря двум важным открытиям. Первое из них – обнаружение **опиатных рецепторов** и связывающихся с ними **лигандов**, вырабатываемых самим организмом (**эндорфинов**, **энкефалинов**, **динорфина**). Второе – открытие супраспинальных областей, в которых электрическая стимуляция вызывает **аналгезию**. Как будет показано ниже, эти два феномена, возможно, тесно связаны друг с другом [11, 13, 16, 21, 30].

Эндорфины, энкефалины, динорфин. Опиаты – это вещества, которые подавляют болевое ощущение, практически не затрагивая другие сенсорные модальности. Их действие высокоспецифично благодаря наличию особых **опиатных рецепторов** на нейронах ноцицептивной системы. Известны по меньшей мере четыре их подтипа, различающихся своей чувствительностью к опиатам и другим эндогенным лигандам [21].

Эндогенные лиганды, в частности пентапептиды **метнионин-** и **лейцин-энкефалин**, высвобождаются при определенных видах стимуляции нервной системы. Действуя на опиатные рецепторы, они **вызывают аналгезию**. Введение антагониста опиатов **налоксона** тормозит это действие, а пептидазы разрушают

лиганды *in vivo*. Метионин-энкефалин — это компонент полипептида бета-эндорфина, а лейцин-энкефалин — полипептида динорфина. Оба полипептида также действуют как анальгетики, причем динорфин гораздо эффективнее энкефалинов.

Нисходящие тормозные системы (рис. 10.7, правая половина). Электрическая стимуляция всего головного мозга может вызвать анестезию и анальгезию («электронаркоз»). Однако этот эффект, по-видимому, обусловлен только *ограниченными участками в центральном сером веществе* вокруг желудочка ствола мозга, поскольку в опытах на животных локальная электрическая стимуляция именно этих областей приводит к глубокой анальгезии, названной *стимуляционной (СА)*. По-видимому, *большое ядро шва и параганглиоцеллюлярное (магноцеллюлярное) ядро ретикулярной формации* играют здесь особенно важную роль, потому что от них идут *прямые нисходящие тракты* к спинному мозгу. Возможно, активность этих трактов тормозит передачу ноцицептивной информации в заднем роге.

Как и электрическая стимуляция, микроинъекция морфина в *центральное серое вещество* вызывает заметную анальгезию, что свидетельствует о *тесной связи между стимуляционной и опиатной анальгезиями*. Другие структуры, тесно связанные с СА, например ретикулярная формация (см. выше), также явно чувствительны к опиатам. Поэтому весьма вероятно, что анальгезический эффект СА и экзогенных и эндогенных опиатов опосредован одними и теми же нейронными системами.

Наиболее интересный вывод из всего этого состоит в том, что один из важнейших для торможения ноцицептивных сигналов участков (не только при стимуляционной, но и при опиатной анальгезии) должен находиться в *заднем роге спинного мозга*. По-видимому, анальгезические эффекты, возникающие в стволе мозга, передаются по нескольким нисходящим системам (рис. 10.7, справа). Похоже, в них действуют *моноаминергические медиаторы*, в частности *серотонин, норадреналин и дофамин*.

Участки экзогенного торможения боли; терапия при болях

Облегчение боли — одна из основных задач врача. Чтобы избавить больного от боли, лучше всего устранить ее причину, но когда это неосуществимо, показано симптоматическое лечение (ср. рис. 10.6). **Важнейшие способы снятия боли** приведены на рис. 10.10. Фармакологические воздействия (1–4) препятствуют восприятию (1) и проведению (4) вредных сигналов, тормозят их центральную обработку (2), уменьшают аффективный компонент боли (2, 3). Физические способы (5–8) крайне разнообразны по форме и месту приложения. Третья категория включает психологи-

ческие приемы, позволяющие справляться с болью (9–12), которые в целом можно назвать «стратегиями приспособления». Ниже вкратце описаны *механизмы воздействия* этих типов лечения [1, 2, 9, 11, 13, 15, 16].

Фармакологическое снятие боли. В группу *ненаркотических анальгетиков* (1 на рис. 10.10) входит ряд веществ, ослабляющих боль не отключая (как при наркозе) и почти не ограничивая сознание [15, 19]. Лучшие всего из них известны производные салициловой кислоты, в частности *ацетилсалициловая кислота*. **Наркотические анальгетики** (2 на рис. 10.10) способны устранить самую сильную боль, но с таким мощным успокаивающим действием в качестве побочного эффекта, что при высоких концентрациях вызывают наркотическое состояние. Известнейший представитель этой категории средств — **морфин**, компонент опиума (отсюда термин *опиаты*, или *опиоиды*, для всех сравнимых с ним по действию веществ). Анальгезическое действие этих веществ определяется связыванием их с описанными выше *опиатными рецепторами*, что *активирует эндогенную систему подавления боли* [15, 21, 32].

Из психотропных средств (3 на рис. 10.10) *транквилизаторы* в связи с их заметным влиянием на психическое состояние применяются не только для снятия боли, но и для устранения или ослабления состояния тревоги, нервного напряжения и беспокойства. *Антидепрессанты* используются прежде всего для лечения эндогенной депрессии. Поскольку при депрессии нередки жалобы на боли и, наоборот, хроническая боль часто ведет к депрессивному состоянию, в этих случаях применение антидепрессантов может оказаться весьма эффективным.

Местная анестезия (4 на рис. 10.10) подразумевает либо *блокаду нерва*, либо *инфильтрационную анестезию*. На слизистые оболочки анестетик может быть нанесен *локально* разбрызгиванием или смазыванием поверхности. Когда небольшой участок кожи нужно анестезировать ненадолго, его можно опрыскать этилхлоридом, который быстро испаряется, так глубоко охлаждая при этом кожу, что ноцицепторы инактивируются.

Для снятия боли в строго определенном участке значительное временное облегчение (на несколько часов) дает блокада нерва. В редких случаях оно длится дольше, чем можно было бы ожидать, исходя из продолжительности действия местного анестетика на нерв. Местная анестезия может положительно влиять и на само течение болезни; применяемая с этой целью, она называется *терапевтической местной анестезией* [2, 11, 16].

Физическое облегчение боли (5–8 на рис. 10.10). Речь идет о приемах самого различного характера. Это прикладывание горячего или холодного, массаж и гимнастика, электрическая стимуляция и нейрохирургия. Некоторые из них применяются для облегчения боли уже в течение столетий или даже тысячелетий. Очень древний и одновременно про-

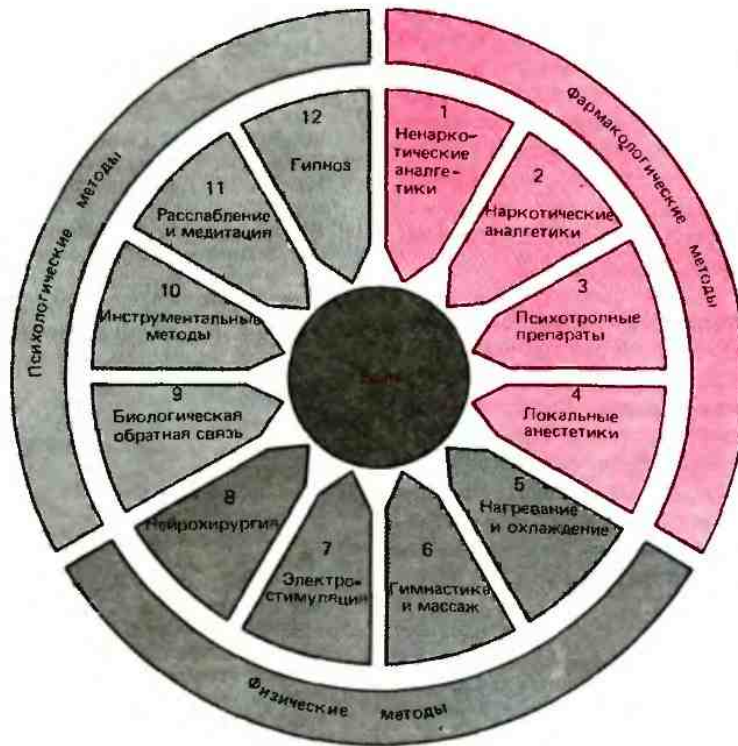


Рис. 10.10. Главные фармакологические, физические и психологические методы облегчения боли

стейший физический прием—это **покой и неподвижность**; часто они очень эффективны.

Согревание—физическое воздействие, используемое, вероятно, чаще всего. Хотя при локальном применении согревается только поверхностный слой кожи, кровоток через более глубокие органы может усиливаться рефлекторно. Непосредственно согревать глубокие ткани позволяет **диатермия** (высоочастотное электромагнитное излучение). Этот прием наиболее эффективен при боли, вызванной или обостренной недостаточным кровотоком. Некоторые другие ее виды (например, при острых воспалительных процессах) связаны с расширением сосудов, и в этих случаях полезно **охлаждение**. Холод замедляет также развитие воспаления, снижая и кровоток, и локальную интенсивность обмена веществ.

Лечебную физкультуру применяют главным образом, чтобы ускорить восстановление суставов, мышц, сухожилий, связок и костей. Следовательно, обычно она способствует ослаблению боли лишь косвенно; то же самое относится к разным формам **массажа** (6 на рис. 10.10).

Применение электрической стимуляции (7 на рис. 10.10) основано на наблюдении, согласно которому боль часто заметно ослабляется другими, одновременно действующими сенсорными стимулами типа растирания, чесания, согревания или охлаждения (см. выше). Во всех таких случаях «**маскировка**» или «**противораздражения**» поток нервных импульсов от ноцицепторов не изменяется, но его проведение к переключающим структурам в ЦНС тормозится либо в спинном мозгу, либо на более

высоких уровнях—в стволе мозга или таламусе. Механизм этого **афферентного торможения** во всех деталях еще не выяснен [14, 27, 30].

Электрическую стимуляцию нерва обычно производят **через кожу**. Один из вариантов этого метода—**стимуляция заднего столба**, при которой электроды вводятся хирургическим путем в позвоночный канал. Цель ее—особенно сильное раздражение пучков афферентных волокон в заднем столбе спинного мозга, а следовательно, и особенно сильное афферентное торможение. Третий подход—прямая активация афферентных тормозных центров головного мозга (главным образом в его стволе) с помощью вживленных электродов. Эта **электростимуляция головного мозга** приводит к описанной выше стимуляционной анальгезии.

Акупунктура (иглоукалывание) также рассматривается некоторыми исследователями как метод анальгезии, использующий **афферентное торможение**. Такое толкование, возможно, применимо к интенсивной **электроакупунктуре** в нейроанатомически определенных областях стимуляции, по-видимому, обладающей анальгезическим действием, выходящим за рамки эффекта плацебо. Однако в случае **классической акупунктуры** и ее вариантов (например, **ушной акупунктуры**) указаний на первичный нейробиологический механизм ее действия пока нет [11, 28].

Все известные в настоящее время **нейрохирургические способы обезбоживания** (8 на рис. 10.10) относятся по существу к крайним средствам (4, 11, 13). Наибольшее практическое значение имеет перерезка переднебокового канатика спинного мозга (**хордотомия**), прерывающая проведение ноцицептивных

сигналов от контралатеральной половины тела. Она может весьма эффективно облегчить сильную хроническую боль (например, в области малого таза) на несколько недель или даже месяцев. Операции на самом головном мозгу, например таламусе (*таламотомия*), поясной извилине лимбической системы (*цингулотомия*) или структурах, связывающих ее с лобной долей (*лейкотомия*), как оказалось, дают совершенно неудовлетворительные результаты и сейчас практически не применяются.

Психологические методы облегчения боли. Психологический компонент — важнейшая причина многих болей, особенно без ясной периферической основы. Соответственно **психотерапия** играет в этих случаях весьма существенную роль. Однако есть и много ситуаций, в которых боль, связанная с органическими нарушениями, лучше снимается психологическим, чем соматическим воздействием. Примеры процедур, относящихся к этой категории, перечислены на рис. 10.10 под номерами 9–12 [1, 9, 10, 11, 13, 18].

10.5. Литература

Учебники и руководства

1. Barber J., Adrian C. (Eds.). Psychological approaches to the management of pain. New York. Brunner/Mazel, 1982.
2. Bonica J. J. The management of pain. Philadelphia. Lea & Febiger 1953, reprinted 1980.
3. Bromm B. (Ed.). Pain measurement in man. Amsterdam. Elsevier, 1984.
4. Foerster O. Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände. Berlin. Urban & Schwarzenberg, 1927.
5. Kniffki K.-D. Muskuläre Nociception. Weinheim: edition medizin, 1986.
6. Lewis Th. Pain. London: Macmillan 1942, reprinted, 1981.
7. Livingston W. K. Pain mechanisms. A physiological interpretation of causalgia and its related states. New York. Plenum Press 1943, reprinted 1976.
8. Melzack R., Wall P. D. The challenge of pain. New York. Basic Books, 1983.
9. Miltner W., Birbaumer N., Gerber W.-D. Verhaltensmedizin. Heidelberg. Springer, 1986.
10. Sternbach R. A. Schmerzpatienten. Krankheitsursachen und Behandlung. Heidelberg. Verlag für Medizin, 1983.

11. Schmidt R. F., Struppler A. Der Schmerz. Ursachen, Diagnose, Therapie. 2. Aufl. München. Piper (Serie Piper Bd 241), 1983.
12. Siegfried J., Zimmermann M. (Eds.). Phantom and stump pain. Heidelberg. Springer, 1981.
13. Wall P. D., Melzack R. (Eds.). Textbooks of pain. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1984.
14. Willis W. D. The pain system. Basel. Karger, 1985.
15. Wörz R. (Ed.). Pharmakotherapie bei Schmerz. Weinheim: edition medizin, 1986.
16. Zimmermann M., Handwerker H. O. Schmerz, Konzepte und ärztliches Handeln. Heidelberg. Springer, 1984.

Оригинальные статьи и обзоры

17. Andres K. H., Düring M. V., Schmidt R. F. Sensory innervation of the Achilles tendon. Anatomy and Embryology **172**, 145 (1985).
18. Birbaumer N. Psychologische Analyse und Behandlung von Schmerzzuständen. In: (16).
19. Brune K., Dietzel K., Möller N. Pharmakologie des Schmerzes. In: (16).
20. Handwerker H. Experimentelle Schmerzanalyse beim Menschen. In: (16).
21. Herz A. Biochemie und Pharmakologie des Schmerzgeschehens. In: (16).
22. Melzack R., Wall P. D. Pain mechanisms: a new theory. Science, **150**, 971 (1975).
23. Mense S. Slowly conducting afferent fibers from deep tissue. Neurobiological properties and central nervous actions. Progress in Sensory Physiology, **6**, 139 (1986).
24. Schaible H.-G., Schmidt R. F. Mechanosensitivity of joint receptors with fine afferent fibers. Exp. Brain Res. Suppl. **9**, 284 (1984).
25. Schaible H.-G., Schmidt R. F. Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. J. Neurophysiol. **54**, 1109 (1985).
26. Schmidt R. F. Die Gate-control-Theorie des Schmerzes: eine unwahrscheinliche Hypothese. In: Janzen R. et al. (Eds.). Schmerz. Stuttgart. Thieme, 1972.
27. Schmidt R. F. Control of the access of afferent activity to somatosensory systems. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. 2, Somatosensory Systems. A. Iggo (Ed.), pp. 151–206. Heidelberg. Springer, 1973.
28. Schmidt R. F. Neurobiologische Aspekte der Akupunktur und ihre Konsequenzen. Deutsches Ärzteblatt, **82**, 413 (1985).
29. Sweet W. H. Cerebral localization of pain. In: R. A. Thompson, J. R. Green (Eds.). New perspectives in cerebral localization, pp. 205–242. New York. Raven, 1982.
30. Willis W. D. Control of nociceptive transmission in the spinal cord. Progress on Sensory Physiology **3**, 1–159 (1982).
31. Woodworth R. S., Sherrington C. S. A pseudoaffective reflex and its spinal path. J. Physiol. (Lond) **31**, 234 (1904).
32. Zenz M. Schmerztherapie mit Opiaten. In: (16).

О.-Й. Грюссер, У. Грюссер-Корнельс

11.1. Смотреть, видеть, созерцать

Философ и физик Якоб Фридрих Фриз из Йены, один из последних кантианцев эпохи романтизма, в 1818 г. опубликовал «Руководство по психологической антропологии», в котором писал: «Там, где речь идет о познании Природы, люди руководствуются тем, что они видят. Только зрение позволяет проникнуть за пределы Земли, до звезд, а на самой Земле оно дает больше всего впечатлений, охватывает самые дальние расстояния и обеспечивает максимальную легкость понимания... Зрячий человек воспринимает всю жизнь природы вокруг себя посредством света и цвета; глаз придает смысл нашему миру». В данной главе мы и рассмотрим физиологические основы этого «придания миру смысла».

То, что воспринимается зрением, есть результат взаимодействия сенсорных и двигательных механизмов глаза и ЦНС, поскольку как произвольные, так и непроизвольные движения глаз, головы и тела заставляют изображение окружающего мира на сетчатке смещаться каждые 200–600 мс. Наш мозг создает целостную и непрерывную картину окружающего из последовательности дискретных изображений на сетчатке, которые слегка различны в левом и правом глазах (по законам геометрической оптики) и изменяются от одного момента фиксации взгляда к другому. Несмотря на смещение этих изображений, мы видим неподвижные предметы именно неподвижными, расположенными под одними и теми же углами к нам, т.е. в устойчивой системе координат.

Движения, изменяющие направление взгляда наблюдателя, удерживают глаз в такое положение, при котором изображение интересующего объекта попадает как раз в то место сетчатки, где острота зрения максимальная. Если этот объект достаточно крупный, взгляд проходит по всем его участкам за счет небольших резких скачков глаз (**саккад**). Эти активные моторные компоненты зрения выражаются такими терминами, как «сканирование», «обзор», «осмотр» и т.д. Только когда мы погружаемся мыслями в себя и не обращаем внимания на окружающее, наш взгляд направлен в «пространство».

Бинокулярная координация движений глаз

Глаз человека приводится в движение шестью наружными глазными мышцами, которые иннервируются тремя

черепномозговыми нервами — глазодвигательным, блоковым и отводящим (см. учебники по анатомии). Чтобы исследовать бинокулярную координацию направления взгляда, голову испытуемого закрепляют неподвижно, а положение точки фиксации взгляда¹⁾ меняют. При таком исследовании выявляются два класса двигательных программ (рис. 11.1).

1. **Содружественные движения глаз:** они движутся в системе координат внешнего пространства одинаково — вверх, вниз, влево или вправо. Веки поднимаются, когда мы смотрим вверх, и опускаются, когда мы смотрим вниз.

2. **Вергентные движения:** движение одного глаза примерно зеркально симметрично движению другого относительно системы координат головы. Если точка фиксации перемещается издалека все ближе и ближе, два глаза совершают **конвергентное движение**. **Дивергентное движение** сопровождает перевод взгляда с ближнего предмета на дальний. При рассматривании объектов на большом расстоянии зрительные оси глаз расходятся до такой степени, что становятся практически параллельными друг другу.

Если внимательно наблюдать, что происходит при наклоне головы испытуемого вбок, обнаруживается третий класс движений.

3. **Циклоторсионные движения** обоих глаз в одном и том же направлении во фронтопараллельной плоскости. Значительные конвергентные движения сопровождаются **симметричными** циклоторсионными; как правило, они не превышают 10° (см. с. 282 [1,2]).

Временные характеристики и динамика движений глаз

Саккады. Когда мы осматриваемся вокруг, наши глаза совершают между точками фиксации быстрые скачки (длительностью 10–80 мс), называемые саккадами (рис. 11.2, А–В). Амплитуда их



Рис. 11.1. Содружественные и вергентные движения глаз

¹⁾ В дальнейшем вместо выражений «фиксация взгляда» (на объекте) или «фиксация взглядом» (объекта) будет говориться просто «фиксация». — Прим. ред.

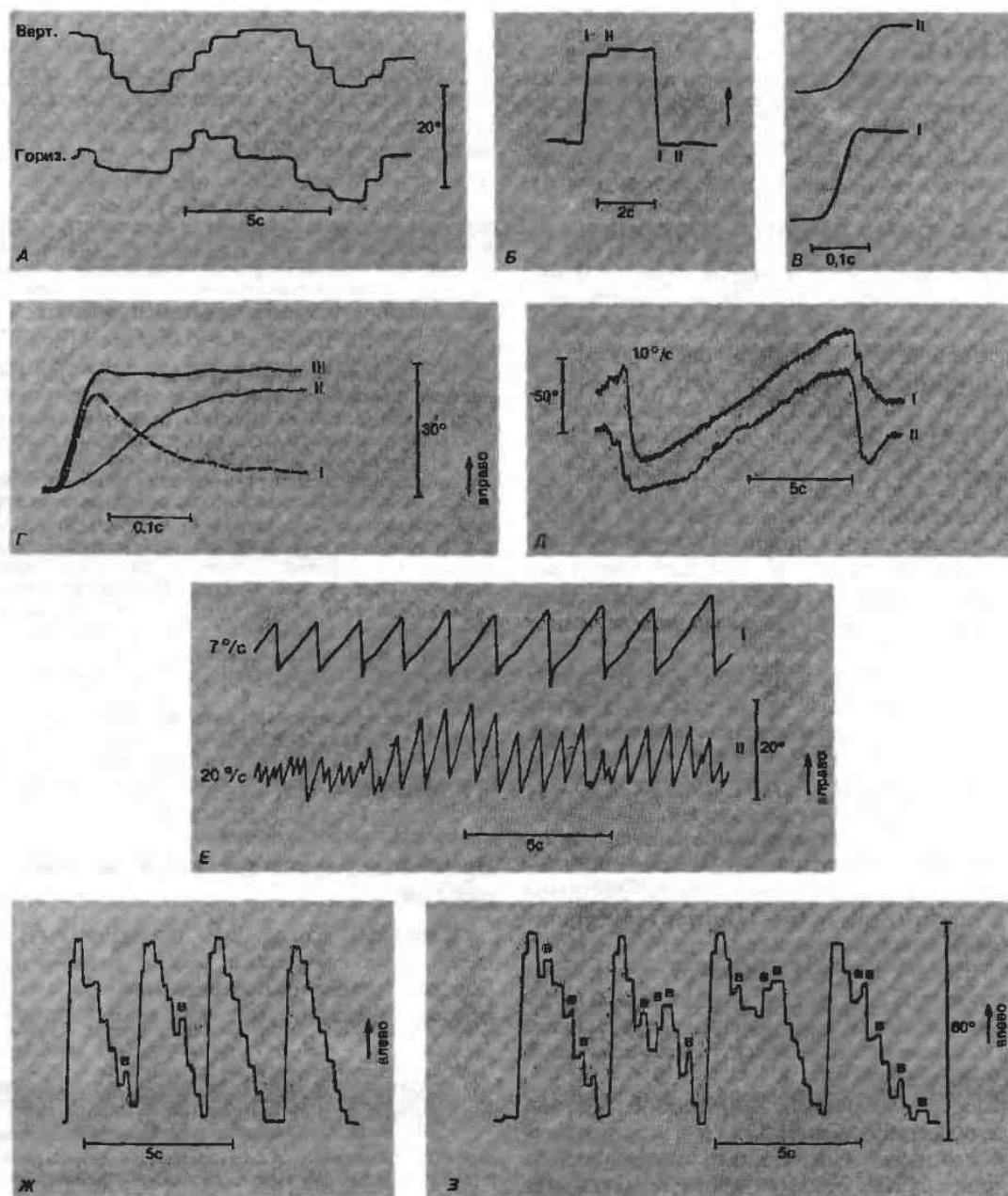


Рис. 11.2. Записи движений глаз человека с помощью электроокулографии. А. Горизонтальные саккады при свободном рассматривании окружающей среды. Б. Целенаправленная саккада с большой амплитудой (I) и небольшая коррекционная саккада (II). В. Горизонтальная (I) и более медленная вертикальная (II) саккады. Г. Движения глаз (I) и головы (II) макака-резуса при рефлекторном переводе взгляда (III) в ответ на внезапное появление в правой половине поля зрения небольшого светового стимула (E. Bizzi, Scientific American, October 1974 с изменениями). Д. Горизонтальные следящие движения глаз в темноте при горизонтальном движении небольшого светового пятна диаметром $0,2^\circ$ (I) или перемещающегося с такой же скоростью динамика, передающего «белый шум» (II). Е. Горизонтальный оптокинетический нистагм в ответ на предъявление движущегося полосатого узора. Ж. Горизонтальные движения глаз при чтении простого текста (A. Schweitzer, "Aus meiner Kindheit und Jugendzeit"). З. То же при чтении легко написанного текста трудного содержания (G. F. Hegel, "Einführung in die Philosophie"). При чтении тяжелого для понимания текста гораздо чаще наблюдаются возвратные саккады (в) в направлении справа налево. Кроме того, замедление скорости чтения сопровождается увеличением общего числа саккад на строку (Ghazarian, Grüsser, 1977, измененные неопубликованные данные)

может составлять всего несколько угловых минут («микросаккады») или же, при произвольном переводе взгляда, — более 90° . Если человек смотрит прямо перед собой, смещение взгляда из этого положения покоя менее чем на 10° обеспечивается главным образом движениями глаз. При больших углах смещения (например, от 60° слева до 40° вправо) саккады всегда сопровождаются поворотом головы (если последняя не закреплена). Нервы, идущие к глазным и шейным мышцам, начинают импульсацию примерно одновременно, однако из-за своей массы голова движется с запозданием и несколько медленнее глаз. Таким образом, при **целенаправленном движении** головы и глаз в сторону объекта сначала взгляд смещается на него за счет саккады; затем следует поворот головы, а глаза при этом медленно движутся по отношению к ней назад, в результате чего направление взгляда поддерживается неизменным (рис. 11.2, Г). Угловая скорость движения глаз во время саккады пропорциональна ее амплитуде, достигая примерно $500^\circ/\text{с}$ во время больших саккад (более 60°).

Периоды фиксации. Когда человек осматривает окружающую обстановку с четко выраженной визуальной структурой, саккады разделяются периодами фиксации длительностью 0,2–0,6 с (рис. 11.2, А). При некоторой практике и хорошей способности к произвольному сосредоточению можно на несколько секунд подавить саккады, однако даже тогда фиксационная точка в период между ними будет слегка смещаться. Это объясняется несколькими причинами. Всегда присутствует некоторый тремор глаз, возникает их небольшой медленный «дрейф», а кроме того, совершаются непроизвольные микросаккады. Частота таких мелких движений составляет в основном 20–150 Гц, а их амплитуда — порядка нескольких угловых минут.

Плавные следящие движения глаз сопровождают перемещающиеся в поле зрения объекты. Угловая скорость таких движений примерно такая же, как у фиксируемого объекта, если последняя не превышает $60\text{--}80^\circ/\text{с}$. В этом случае его изображение удерживается в пределах 2° от центра центральной ямки сетчатки (fovea centralis). Во время следящих движений возникают небольшие коррекционные саккады, компенсирующие расхождение между положением изображения и серединой центральной ямки, возникающее всякий раз, когда угловые скорости движения глаз и объекта не совпадают. Если скорость последнего превышает $80^\circ/\text{с}$, глаз отстает, и в результате слежение становится комбинированным: следящие движения сопровождаются большими коррекционными саккадами и поворотами головы. Чтобы убедиться в этом, достаточно понаблюдать за зрителями на теннисном матче или автогонках.

Плавные движения происходят и при фиксации неподвижного объекта во время движения головы или тела наблюдателя. Это можно продемонстрировать с помощью зеркала. Зафиксируйте зрачок одного из ваших глаз, а затем поворачивайте голову медленно вправо, влево, вверх или вниз. Глаза при этом одинаково движутся относительно глазниц, сохраняя неизменную ориентацию в пространстве.

Следящие движения глаз могут быть вызваны и в темноте звуковыми или тактильными стимулами (рис. 11.2, Д). Однако они менее точны и часто прерываются саккадами из-за отсутствия зрительной обратной связи.

Оптокинетический нистагм. Периодическое чередование медленных следящих движений и саккад называется нистагмом. Нистагм возникает, например когда едущий в поезде человек фиксирует объект за окном. В этом случае оба глаза совершают плавные содружественные движения в направлении *кажущегося* перемещения окружающего (т.е. в противоположном ходу поезда) с угловой скоростью, зависящей от скорости поезда и расстояния до фиксируемого объекта. Когда тот исчезает из поля зрения, саккада в обратном направлении переводит взгляд на новую точку фиксации. После этого начинается новая медленная фаза нистагма. В лабораторных и клинических обследованиях такого рода **оптокинетический нистагм** (ОКН, рис. 11.2, Е) обычно вызывают, предъявляя движущийся полосатый узор. При этом переменными параметрами служат угловая скорость и направление его перемещения. Угловая скорость медленной фазы ОКН тем выше, чем внимательнее испытуемый следит за стимулом, и ниже, когда он смотрит на него «пассивно». Но даже тогда перемещение полосатого узора рефлекторно вызывает ОКН. Угловая скорость следящих движений глаз в первом случае почти такая же, как у стимула (в пределах физиологических возможностей), а во втором значительно ниже, чем у него. **Количественные измерения** ОКН позволяют оценить степень нарушения оптомоторной функции при поражениях системы управления взглядом в стволе мозга, патологиях мозжечка, теменной области коры больших полушарий или вестибулярного аппарата [1, 6, 19, 21, 30, 53, 54].

Движения глаз при рассматривании сложных изображений

При рассматривании области, хорошо структурированной визуально, саккады происходят во всех направлениях. Если расстояние до фиксируемого объекта меняется, на них накладываются вергентные движения глаз. На рис. 11.3 показана двумерная запись **положений** глаз испытуемого, рассматривающего фотографию человеческого лица. Точки фиксации расположены преимущественно вдоль *контуров*, в местах их *разрывов* или *пересечений*. Кроме того, **интерес** наблюдателя к объекту влияет на частоту фиксации конкретной визуальной структуры. При рассматривании лица чаще других его частей фиксируются глаза и рот. Как правило, взгляд почти вдвое чаще направляется на правую половину лица, чем на левую. Другими словами, оптомоторное управление определяется не только формальными структурными особенностями изображения, но и **значением** зрительных сигналов для наблюдателя и его интересом к ним [32].

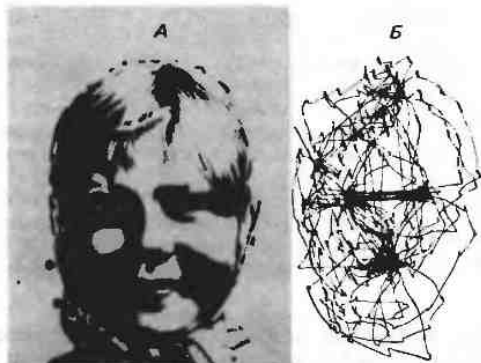


Рис. 11.3. Двумерная запись движений глаз при рассматривании лица (справа). Испытуемый несколько минут смотрел на фотографию А (по [32] с изменениями)

Движения глаз при чтении. Особенно закономерно движутся глаза при чтении. Когда текст идет слева направо, точка фиксации перескакивает вдоль строк в том же направлении быстрыми саккадами. Между ними наблюдаются периоды фиксации продолжительностью 0,2–0,6 с (рис. 11.2, Ж, 3). Когда глаз доходит до конца строки, он обычно возвращается к началу следующей *одиночной саккадой влево*. Амплитуда и частота саккад при чтении зависят не только от формата текста (размера строк, их разбивки, типа шрифта), но и от *понимания* его читателем. Если стиль написанного «тяжел» или содержание трудноуловимо, часто наблюдаются *возвратные саккады* (рис. 11.2, 3), противоположные по направлению обычным при чтении. Их особенно много у детей, которые только учатся читать, а также у детей и взрослых, испытывающих затруднения при понимании написанных слов и овладении орфографией (*врожденная дислексия*). Разумеется, при чтении арабских и еврейских текстов направление саккад противоположно «западному», а в случае традиционных японских и китайских вертикальных колонок текста саккады направлены сверху вниз.

Нейронная регуляция движений глаз

Во время медленных следящих движений, саккад и периодов фиксации двигательные программы обоих глаз обычно хорошо согласованы и выполняются под контролем глазодвигательных центров ствола мозга. Нейроны, управляющие *горизонтальными движениями* глаз, расположены главным образом в *парамеданной ретикулярной формации варолиева моста* (ПМРФ), а управляющие *вертикальными движениями* – в *ретикулярной формации среднего мозга* (РФСМ). Отсюда их аксоны идут к нейронам отводящего, глазодвигательного и блокового ядер глазных мышц и мотонейронам верхней шейной части спинного мозга, так что движения глаз и головы координируются друг с другом. Уровень возбуждения глазодвигательных центров регулируется различными зрительными областями мозга – верхними холмиками четверохолмия, вторичной зрительной корой, теменной интегративной корой (главным образом ее полем 7), фронтальным (лоб-

ным) глазным полем (см. с. 133). Нейроны вестибулярных ядер, клочка и окологлочка мозжечка также образуют связи с ПМРФ и РФСМ. Нейронные механизмы, управляющие направлением взгляда, были четко выявлены с помощью микроэлектродных записей активности одиночных нейронов в ядрах глазных мышц и глазодвигательных центрах РФСМ и ПМРФ. Полученные результаты можно использовать для интерпретации нарушений движений глаз при поражениях ствола мозга. Патология ПМРФ затрудняет горизонтальный поворот глаз в ту сторону, с которой пострадал мозг. Поражения РФСМ препятствуют смещению обоих глаз по вертикали. Более подробно этот вопрос изложен в 1-м издании книги, а также в работах [53, 54].

11.2. Свет и его восприятие

Электромагнитное излучение в диапазоне длин волн от 400 до примерно 750 нм воспринимается человеком как **свет**. Важнейшим его источником для нас служит солнце. В случае радуги мы видим, как его желтовато-белый свет разделяется на свои составляющие – спектр разных длин волн. Длинноволновые компоненты воспринимаются нами как красный цвет, а коротковолновые – как сине-фиолетовый (рис. 11.4). В пределах видимого спектра **монохроматическим светом** называют электромагнитное излучение с очень узким диапазоном волн.

Большинство окружающих нас предметов поглощает или отражает разное количество света в зависимости от длины его волны. Если **спектральная отражательная способность** объекта распределена в видимом диапазоне волн неравномерно, мы воспринимаем его поверхность как **разноцветную**. Разница в средней яркости соседних структур определяет их физический (яркостный) контраст (C): $C = (I_b - I_d) / (I_b + I_d)$, где I_b – яркость более светлой структуры, а I_d – более темной. Зрение базируется прежде всего на восприятии **контрастов светлого и темного**, а для поверхностей с неоднородной спектральной отражательной способностью – на восприятии **цветовых контрастов**. За счет цветового контраста мы различаем объекты, между которыми нет физического контраста.

Средняя яркость естественной окружающей среды варьирует в широких пределах: ночью при пасмурном небе она составляет примерно 10^{-6} кд/м² (кд – кандела), в ясную безлунную ночь – 10^{-3} кд/м², в полнолуние при безоблачном небе – 10^{-1} кд/м², а в солнечный день при наличии хорошо отражающих поверхностей (например, на снежном поле) – до 10^7 кд/м². Зрительная система приспособляется к этому огромному диапазону посредством различных **адаптационных процессов**, обсуждаемых на с. 254. Они позволяют зрению функционировать в диапазоне воспринимаемой энергии, крайние значения которой соотносятся друг с другом примерно как $1:10^{11}$. Однако реально при постоянном освещении оно должно адаптироваться в значительно более узком диапазоне – приблизительно 1:40; это соответствует различиям в средней отра-

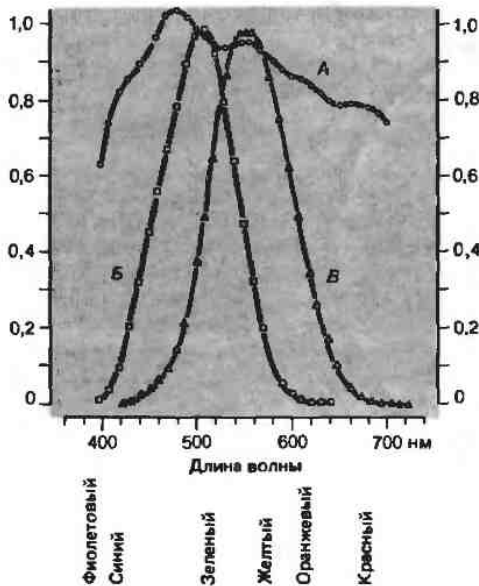


Рис. 11.4. Спектр солнечного света у поверхности земли (А) и спектральная чувствительность зрительной системы человека (Б, В). Кривая А (левая ось ординат) получена по результатам измерения относительной энергии в видимой части электромагнитного спектра при дневном свете и безоблачном небе. Кривые Б (Б) и В (В) яркости (правая ось ординат) получены путем усреднения данных по относительной чувствительности многих испытуемых с нормальным зрением и считаются международным стандартом. Сначала измеряли относительную энергию, необходимую для возникновения ощущения «равной яркости» различных монохроматических световых стимулов. Затем полученные данные преобразовали, приняв за единицу значение энергии, соответствующее наиболее эффективной длине волны (500 нм для скотопического и 555 нм для фотопического зрения)

зательной способности большинства окружающих нас предметов, за исключением зеркальных поверхностей [9, 13, 22, 25].

Видение в отсутствие физических источников света. Мы можем воспринимать свет и зрительные образы даже в отсутствие светящихся объектов — в полной темноте. В таких условиях человек через некоторое время начинает видеть «собственный свет сетчатки», поле зрения заполняется «световыми облаками», быстро всплывающими точками и неясными движущимися образами различных оттенков серого цвета. Люди с сильно развитым воображением вскоре начинают видеть цветные узоры, лица или фигуры, а некоторые различают даже целые зрительные сцены, как на картине. Эти **воображаемые зрительные феномены** описал еще Аристотель, который также правильно отметил, что они более распространены у детей и подростков, чем у взрослых людей. В них нет симптомов какой-либо патологии, хотя чаще они возникают при повышенной температуре тела. Тщательно исследовал подобные явления (1826 г.) известный физиолог Иоганнес Мюллер.

Свет воспринимается также, когда сетчатка или афферентная часть зрительной системы возбуждаются **неадекватными стимулами** (см. с. 180). Например, если

в темноте слегка нажать пальцем на глазное яблоко, можно увидеть **фосфены давления** (см. с. 255). **Электрические фосфены** возникают в том случае, когда сетчатка, зрительный нерв или афферентная часть зрительной системы раздражаются электрическим током. **Мигреневые фосфены**, обычно воспринимаемые как яркие, неровные, дрожащие ленты, обусловлены возбуждением нейронов первичной зрительной коры, вызванным временными локальными нарушениями регуляции содержания натрия и калия во внесклеточном пространстве. Обычно это свидетельствует о локальном расстройстве кровообращения. Наконец, каждый читатель знаком с **образными зрительными галлюцинациями** во время сна. При них отмечаются быстрые саккадические движения глаз, с помощью которых мы «рассматриваем» сновидения (БДГ-фаза сна, см. с. 148). Патологические зрительные галлюцинации могут возникать при эндогенных или симптоматических психозах. Образные зрительные галлюцинации особенно часты при белой горячке (корсаковском синдроме). В этом случае восприятие галлюцинаторных образов и «реальных» вещей тесно переплетено.

Глаз и его диоптрический аппарат

Диоптрический аппарат. Оптическая система глаза представляет собой неточно центрированную сложную систему линз, формирующую на сетчатке перевернутое и уменьшенное изображение внешнего мира. **Диоптрический аппарат** состоит из прозрачной **роговицы**, передней и задней камер, заполненных **водянистой влагой**, **радужной оболочки**, окружающей **зрачок**, **хрусталика**, окруженного прозрачной **сумкой**, и **стекловидного тела**, занимающего большую часть глазного яблока (рис. 11.5). **Стекловидное тело** — это прозрачный гель, состоящий из внеклеточной жидкости с коллагеном и гиалуроновой кислотой в коллоидном растворе. В задней части глаза его внутренняя поверхность выстлана **сетчаткой**. Промежуток между сетчаткой и плотной склерой, окружающей глазное яблоко, заполнен сетью кровеносных сосудов — **сосудистой оболочкой**. У заднего полюса глаза человека в сетчатке есть небольшое углубление — **центральная ямка** — место, где острота зрения при дневном освещении максимальна [26].

Слезная жидкость. Внешняя поверхность роговицы покрыта тонким слоем слезной жидкости, за счет чего улучшаются оптические свойства этой поверхности. Слезная жидкость в малых количествах постоянно вырабатывается слезными железами. За счет движений век она равномерно распределяется по роговице и конъюнктиве. Часть ее испаряется, а оставшаяся стекает по слезным протокам в полость носа. Слезная жидкость предотвращает высыхание роговицы и конъюнктивы и одновременно выполняет роль смазки между глазным яблоком и веками. Если между веками и глазом попадает инородное тело, оно раздражает механорецепторы конъюнктивы и роговицы, связанные с волокнами **тройничного нерва**, что рефлекторно увеличивает секрецию слезной жидкости. В этом случае она способствует удалению инородного тела из глаза с помощью частых миганий. На вкус слезная жидкость соленая и по своему составу близка к ультрафильтрату плазмы крови. Кроме того, она содержит ферменты с бактерицидным действием; это защищает глаз от инфекции. И наконец, как известно, у человека выде-

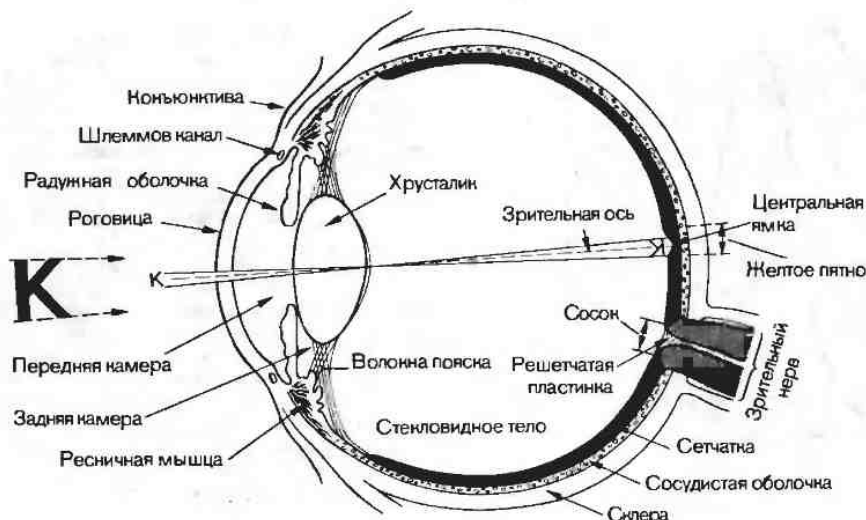


Рис. 11.5. Схема горизонтального сечения правого глаза

ление слезной жидкости участвует в выражении эмоций (плач).

Повышение ее секреции происходит также при стимуляции механорецепторов и ноцицепторов эпителия носовой полости, под влиянием резкого запаха или вкуса, при зубной боли, а также при раздражении гортани и глотки, вызывающем кашель. Секретцией слезной жидкости управляет эфферентная вегетативная нервная система (см. табл. 16.1). За активацию слезоотделения отвечают **парасимпатические** нейроны крылонебного ганглия. Преганглионарные аксоны достигают его в составе **большого каменистого нерва**. Тела их нейронов находятся в зоне варолисова моста ствола мозга. Эти нейроны возбуждаются импульсами из гипоталамической или лимбической систем, а также сигналами от нейронов сенсорного тройничного ядра (рефлекторная активация). **Симпатическая иннервация** слезных желез служит в основном для подавления секреции. Она осуществляется нейронами, расположенными в верхних грудных сегментах спинного мозга. Сигналы от них передаются через нейроны **верхнего шейного ганглия**, а также через симпатические нервные волокна, идущие вдоль мозговых артерий.

Формирование изображения на сетчатке

Основы физической оптики. Простейший оптический прибор — **камера-обскура** — устройство, в котором маленькое входное отверстие создает перевернутое изображение. Последнее будет резким только в том случае, если это отверстие (апертура) будет достаточно мало. Но тогда освещенность получаемого изображения оказывается очень слабой. Апертуру можно увеличить, если спереди или позади отверстия поместить выпуклую линзу. Теперь изображение на «воспринимающей поверхности» будет перевернутым и уменьшенным. Тот же принцип реализуется и в сложной оптической системе глаза — граница между воздухом и роговицей действует как линза, помещенная перед апертурой (зрачком, диаметр которого изменяется при сокра-

щении мышц радужной оболочки), а позади нее расположен двояковыпуклый хрусталик (рис. 11.6) [9, 12, 22, 26].

Лучепреломление (рефракция) и фокусное расстояние. Если луч света падает на границу раздела двух прозрачных сред с разными коэффициентами преломления (n), он отклоняется на угол, зависящий от его угла падения (рис. 11.6, А). Все лучи, параллельные оптической оси сферической поверхности раздела (т. е. линии, проходящей через главную точку Н на рис. 11.6, А), преломляются таким образом, что сходятся в фокусе (F_1, F_2). **Преломляющая сила** системы зависит от радиуса кривизны (r) границы раздела двух сред и их коэффициентов преломления n_1 и n_2 . Параллельные лучи, проходящие через поверхность раздела со стороны среды с меньшим коэффициентом преломления (n_1), сходятся в точке фокуса (F_2), лежащей в среде с большим коэффициентом преломления. **Фокусное расстояние** «позади» линзы ($f_2 = H - F_2$) вычисляется по формуле

$$f_2 = \frac{n_2 \cdot r}{n_2 - n_1} [M]. \quad (1)$$

Если же параллельные лучи проходят через границу раздела с противоположной стороны, они сходятся в точке F_1 . Тогда фокусное расстояние «перед» линзой определяется формулой

$$f_1 = \frac{n_1 \cdot r}{n_2 - n_1} [M]. \quad (2)$$

Эти уравнения справедливы только для узкой (гауссовой) зоны вокруг оптической оси, т. е. линии, соединяющей фокусы F_1 и F_2 ; она пересекает поверхность раздела в главной точке Н. Узловая точка Н — это центр сферы, образующей поверхность раздела. Преломляющая сила (ПС) последней определяется уравнением

$$ПС = \frac{1}{f} (дп). \quad (3)$$

Если фокусное расстояние f задано в метрах, единицей преломляющей (оптической) силы будет **диоптрия (дп)**.

ПС линзы с двумя преломляющими поверхностями можно вычислить по формуле Гюльстранда:

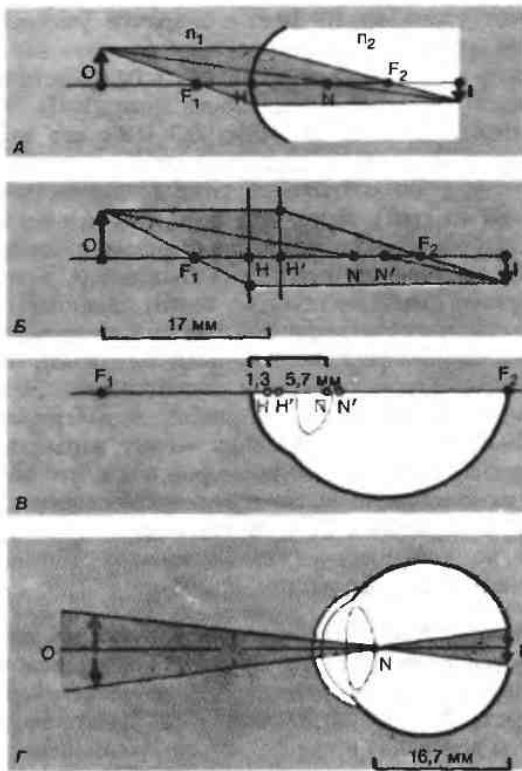


Рис. 11.6. Формирование изображения в простой оптической системе, в схематическом и редуцированном глазу. А. Ход лучей от объекта (О) к изображению (I) в простой оптической системе. F_1 , F_2 – фокусы, Н – главная точка, N – узловая точка. Показатель преломления $n_2 > n_1$. Б. Упрощенный ход пучков в составной центрированной оптической системе, представленной двумя главными плоскостями Н и Н' и двумя узловыми точками N и N'. В. Схематический глаз по Гульстранду. Г. Редуцированный глаз. Точки Н и Н', N и N' схематического глаза наложены друг на друга. Зная расстояние от N до I (16,7 мм) и угловые размеры (α) объекта, можно вычислить размер его изображения на сетчатке (I): угловому размеру объекта 1° примерно соответствует расстояние 0,29 мм на сетчатке глаза

$$PC_1 = PC_f + PC_n - \frac{d}{n} \cdot PC_f \cdot PC_n \text{ [дп]}, \quad (4)$$

где PC_f – преломляющая сила передней поверхности линзы, а PC_n – ее задней поверхности, d – расстояние между ними в метрах, n – коэффициент преломления заключенной между ними среды.

Формирование изображения. Если объект расположен в d_0 метрах от сферической линзы с фокусным расстоянием f , с противоположной ее стороны формируется его изображение на расстоянии d_i метров. Если коэффициент преломления среды с обеих сторон одинаков, справедливо соотношение

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{d_0} + \frac{1}{d_i}. \quad (5)$$

Если объект находится в бесконечности (т.е. удален на достаточно большое расстояние), член $1/d_0$ стремится к нулю, в силу чего расстояние до формируемого изображения становится равным фокусному расстоянию (f) линзы. Следовательно, последнее можно определить, измерив расстояние от изображения до линзы при удаленном в бесконечность объекте.

Формирование изображения диоптрическим аппаратом глаза. В табл. 11.1 сведены все данные, необходимые для расчета оптических параметров глаза. Фокусное расстояние со стороны объекта (f_0) поверхности раздела воздух – роговица вычисляется по уравнению (2)

$$f_0 = \frac{n_a \cdot r_1}{n_p - n_a} = \frac{7,7}{0,376} \approx 20,5 \text{ [мм]}. \quad (6)$$

Таким образом, преломляющая сила передней поверхности роговицы равна $1/0,0205 = 48,8$ дп. Лучи света, падая на границу раздела роговицы и водянистой влаги, расходятся, поскольку $n_{av} < n_p$ (табл. 11.1). Из уравнений (1) и (3) можно вывести, что преломляющая сила этой поверхности составляет $-5,9$ дп. Теперь для вычисления общей преломляющей силы системы воздух – роговица – водянистая влага используем формулу Гульстранда (уравнение 4); учитывая, что $d = 0,5$ мм. В результате получим 43 дп. Фокусное расстояние со стороны изображе-

Таблица 11.1. Схематический глаз (по Гульстранду)

Показатели преломления:		
воздуха, n_a	1,00	
роговицы, n_p	1,376	
водянистой влаги и стекловидного тела, n_{av}	1,336	
хрусталика, n_x	1,414 (неаккомодированный, Н)	
хрусталика	1,424 (аккомодированный, А)	
	Радиус кривизны, мм	Расстояние от полюса роговицы, мм
Передняя поверхность роговицы	7,7	0
Задняя поверхность роговицы	6,8	0,5
Передняя поверхность хрусталика	10,0 (Н)	5,6 (Н)
Передняя поверхность хрусталика	5,3 (А макс.)	5,2 (А макс.)
Задняя поверхность хрусталика	-6,0 (Н)	7,2
Задняя поверхность хрусталика	-5,3 (А макс.)	7,2
Сетчатка		24,4
Первая главная точка, Н		1,35
Вторая главная точка, Н'		1,60
Передняя узловая точка, N		7,05
Задняя узловая точка, N'		7,30
Фокусное расстояние со стороны изображения		22,78 (Н)
Фокусное расстояние со стороны объекта		-17,05 (Н)

ния f_0 общей системы роговицы находим с помощью уравнений (1) и (3):

$$f_0 = \frac{n_{\text{нв}}}{\text{ПС}_{\text{в-р-нв}}} = \frac{1,336}{43} \approx 31 \text{ [мм]} \quad (7)$$

Хрусталик. Таким образом, чтобы получить четкое изображение в центральной ямке, расположенной на расстоянии 24,4 мм от полюса роговицы, требуется *дополнительная преломляющая сила* хрусталика. Двояковыпуклый хрусталик состоит из нескольких пластинчатых слоев, отличающихся друг от друга как по радиусу кривизны, так и по показателю преломления. Последний постепенно возрастает от периферии к центру. Таким образом, хрусталик оптически неоднороден. В табл. 11.1 указан **общий показатель преломления** хрусталика, определенный экспериментально. Он больше, чем у его отдельных слоев. Гюльстранд показал, что преломляющая сила хрусталика в его максимально уплотненном состоянии равна в среднем 19,1 дп.

Общий показатель преломления глаза. Зная преломляющую силу роговицы и хрусталика, можно вычислить общую преломляющую силу диоптрического аппарата глаза. Используя формулу Гюльстранда (4) при $d = 5,6$ мм и $n = n_{\text{нв}} = 1,336$, можно найти, что она равна 58,6 дп. Отсюда выводится фокусное расстояние всего глаза со стороны изображения (основной параметр построения последнего):

$$f = \frac{n_{\text{нв}}}{\text{ПС}_{\text{га}}} = \frac{1,336}{58,6} = 22,8 \text{ [мм]}. \quad (8)$$

Схематический глаз. Построить схему процесса формирования изображения сложной оптической системой легче, если определить ее главные точки (подробности см. в руководствах по оптике). При этом общее действие всех преломляющих поверхностей представляется с помощью двух главных плоскостей (H, H'), двух узловых точек (N и N') и двух фокусов (F_1, F_2 , рис. 11.6, Б). Гюльстранд определил соответствующие величины для глаза человека; они приведены в табл. 11.1 (рис. 11.6, В). Расстояние от полюса роговицы до задней главной точки (1,6 мм) и фокусное расстояние глаза со стороны изображения (22,8 мм) дают в сумме расстояние от роговицы до центральной ямки (24,4 мм).

Редуцированный глаз. Еще проще схема редуцированного глаза (рис. 11.6, Г), в которой N совпадает с H' , а $N' - с N$. Здесь расстояние от узловой точки N до сетчатки составляет 16,67 мм. Зная эту величину и угол α , под которым виден объект, можно определить размер его изображения на сетчатке.

Процессы регуляции в диоптрическом аппарате

Преломляющая способность хрусталика и диаметр зрачка изменяются при сокращении гладких мышц глаза, которые управляются нейронными механизмами.

Реакции зрачка. В норме зрачки обоих глаз круглые и их диаметры одинаковы. Средний диаметр зрачка уменьшается с возрастом.

Реакция на свет. При постоянном освещении количество света, попадающее в глаз за единицу времени, пропорционально *площади зрачка*. При снижении внешней освещенности зрачок рефлекторно расширяется. Если при дневном свете человек

закроет глаза на 10–20 с, его зрачки увеличатся. Когда он снова их откроет, зрачки сузятся. Эту **реакцию на свет** можно исследовать более детально, освещая глаза по отдельности (рис. 11.7). Если осветить один глаз, то через 0,3–0,8 с его зрачок сократится (**прямая реакция на свет**); у неосвещенного глаза он сократится тоже (**содружественная реакция на свет**). Ясно, что речь идет о полезном регуляторном механизме, снижающем в условиях слишком сильного освещения (например, в яркий солнечный день) количество света, падающего на сетчатку, и увеличивающем его при плохом освещении. В этой **регуляторной** цепи с отрицательной обратной связью датчиками служат рецепторы сетчатки, а регулируемой переменной – диаметр зрачка. У молодых людей последний может варьировать в пределах от 1,5 мм до примерно 8 мм, что позволяет изменять количество света, достигающего сетчатки, приблизительно в 30 раз. Однако этот механизм не компенсирует весь диапазон колебаний внешней освещенности (см. с. 238).

Реакция при рассматривании близких предметов (конвергентная реакция). Диаметр зрачка человека зависит также от *расстояния* до фиксируемого предмета. Если испытуемый сначала смотрит вдаль, а затем переводит взгляд на объект, расположенный в 30 см от него, зрачки сужаются. Поскольку оси глаз при этом обычно сводятся друг к другу (с. 235), такая реакция называется **конвергентной**. Настройка зрачка на ближний объект сопровождается увеличением преломляющей силы хрусталика (см. ниже). Как и в фотоаппарате, при уменьшении апертуры глубина резкости в глазу увеличивается.

Функция зрачковых мышц в ях иннервация (рис. 11.8). Зрачковые реакции осуществляются с помощью двух систем гладких мышц в радужной оболочке. При сокращении кольцевой *мышцы-сфинктера* зрачок сужается (мязоз); при сокращении *мышцы-дилататора*, волокна которой проходят в радужной оболочке радиально, он расширяется (мидриаз). Сфинктер иннервируется парасимпатическими нервными волокнами, выходящими из цилиарного (ресничного) ганглия, расположенного позади глаза. Преганглионарные волокна отходят от *зрачководвигательных нейронов* ядра Эдингера-Вестфала, которое является «вегетативной» частью глазодвигательного ядра ствола мозга, и направляются к глазнице в составе глазодвигательного нерва. Уровень активации зрачководвигательных нейронов этого ядра регулируется нейронами претектальной зоны (рис. 11.8). Здесь оканчиваются аксоны слоя ганглиозных клеток сетчатки и зрительной коры (полей 18 и 19). Дилататор, напротив, иннервируется симпатическими нервными волокнами, возбуждаемыми нейронами **целиоспинального центра**, расположенного на уровне восьмого шейного и первого, второго грудных сегментов спинного мозга. Аксоны нейронов этого центра идут через шейный отдел симпатической цепочки в верхний шейный ганглий, где образуют синапсы с постганглионарными нейронами. Аксоны последних направляются в глазницу вдоль *внутренней сонной и глазной артерий* и переходят там в цилиарный нерв. Уровень активации

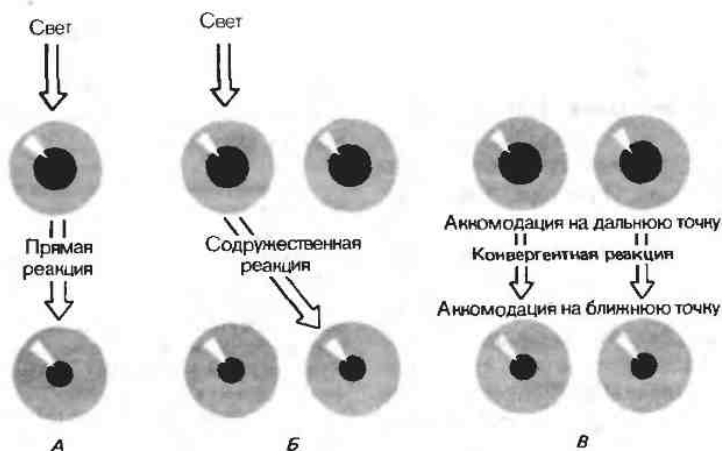


Рис. 11.7. Схема зрачковых рефлексов: прямая и содружественная реакции на свет и конвергентная реакция. Стрелками показано освещение одного глаза

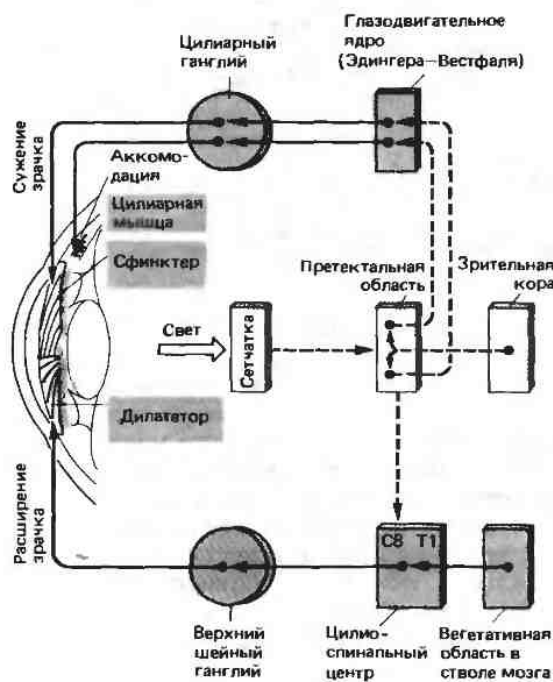


Рис. 11.8. Схема иннервации мышц радужной оболочки и цилиарной мышцы. Красным показаны эфференты симпатической нервной системы, черным — парасимпатической

цилиоспинального центра зависит от общего тонуса вегетативной нервной системы.

Клиническое значение зрачковых реакций. Диаметр зрачка и зрачковые реакции — важные диагностические признаки, поскольку по ним можно выявить поражения сетчатки, зрительного нерва, ствола мозга (глазодвигательной зоны), шейного отдела спинного мозга, а также областей, через которые проходят пре- и постганглионарные зрачководвигательные волокна (глубинных слоев шеи,

клиновидной кости и глазницы). Вегетативной иннервацией мышц радужной оболочки объясняется также зависимость размера зрачка от возраста, психологических факторов, уровня внимания и степени утомления [12, 30].

Аккомодация. Настройка преломляющей силы диоптрического аппарата глаза человека на определенное расстояние до фиксируемого объекта (**аккомодация**) осуществляется за счет изменения кривизны хрусталика, особенно его *передней поверхности*. Эта кривизна зависит от его упругости и сил, действующих на его сумку. Пассивные упругие силы, развиваемые цилиарным аппаратом, сосудистой оболочкой и склерой, передаются сумке хрусталика через волокна **цилиарного (ресничного, или циннова) пояса**. Механическое напряжение склеры зависит в свою очередь главным образом от внутриглазного давления (см. с. 246). Когда натяжение волокон пояса увеличивается, хрусталик растягивается и, следовательно, уплощается. Влияние на него этих пассивных упругих сил может изменяться под действием окружающей его цилиарной (ресничной) мышцы (рис. 11.5, 11.8). Волокна этой гладкой мышцы ориентированы по-разному — радиально, по окружности и сверху вниз. Они иннервируются вегетативными, в основном парасимпатическими нервными волокнами. Когда цилиарная мышца сокращается, она противодействует упругим силам, действующим на хрусталик через циннов пояс, при этом натяжение сумки хрусталика уменьшается, кривизна его средней поверхности увеличивается и преломляющая сила возрастает: происходит **аккомодация**. Когда цилиарная мышца расслабляется, кривизна хрусталика и его преломляющая сила уменьшаются. В максимально неаккомодированном состоянии здоровый глаз даст на сетчатке четкое изображение лишь тех предметов, которые удалены на очень большое расстояние (в «бесконечность»).

Диапазоном аккомодации называется интервал изменения преломляющей силы (в диоптриях) при фиксации объекта, приближающегося из бесконечности на максимально близкое расстояние четкого видения. Самый широкий диапазон в молодом возрасте (14 диоптрий). Из уравнений (3) и (5) следует, что максимально аккомодированный глаз способен обеспечить четкое изображение на сетчатке предметов, удаленных от него на $1/14$ м, т.е. на 7 см. С возрастом за счет некоторого обезвоживания хрусталик постепенно снижает свою упругость, а значит, и способность изменять преломляющую силу (диапазон

аккомодации). Ближайшая точка четкого видения постепенно отодвигается от глаза, поэтому пожилым людям для чтения обычно требуются очки (*пресбиопия*).

Нервная регуляция аккомодации. Как и в зрчководвигательной системе, за аккомодацию отвечают преганглионарные парасимпатические аксоны (см. разд. 16.1) нейронов ядра Эдингера–Вестфала, проходящие через цилиарный ганглий. Адекватный стимул для изменения аккомодации – *нечеткость изображения на сетчатке*. Ее, по-видимому, регистрируют нейроны фовеальной проекционной зоны зрительной коры (поле 18), связанной с ядром Эдингера–Вестфала (рис. 11.8).

Некоторые лекарственными препаратами можно воздействовать на периферические вегетативные синапсы цилиарной мышцы и мышц радужной оболочки (как и на любые другие в вегетативной нервной системе). Если, например, в конъюнктивальный мешок (за веко) закапать раствор **атропина**, он диффундирует в радужную оболочку и цилиарное тело и блокирует передачу сигналов через парасимпатические синапсы. В результате хрусталик станет неаккомодированным, а зрачок расширится. И наоборот, ингибитор ацетилхолинэстеразы **неостигмин** (см. с. 57) вызывает сужение зрачка и усиливает аккомодацию [12, 20, 26, 30].

Оптические недостатки глаза и аномалии рефракции

Система линз современного фотоаппарата дает изображение значительно более высокого качества, чем диоптрический аппарат глаза. Герман фон Гельмгольц (1821–1894), бывший одновременно физиологом и физиком, однажды пошутил, что если бы ему прислали оптический инструмент, сконструированный так небрежно, как глаз, он отослал бы его назад изготовителю. Однако «физиологические» недостатки глаза как фокусирующего устройства в значительной мере компенсируются нейронными механизмами контрастирования (см. с. 253).

Астигматизм. Поверхность роговицы не симметрична относительно оптической оси: обычно кривизна в вертикальной плоскости несколько больше, чем в горизонтальной. Как следует из уравнения (1), это приводит к зависимости преломляющей силы от угла падения лучей (*астигматизм*, или *астигмизм*). Если разница не превышает 0,5 дп, такой астигматизм называют «физиологическим».

Сферическая aberrация. Как и у всех простых линз, у роговицы и хрусталика фокусное расстояние больше в центральной части, через которую проходит оптическая ось, и меньше на периферии. Возникающая за счет этого *сферическая aberrация*

делает изображение нерезким. Чем меньше диаметр зрачка, тем меньше участие периферических частей диоптрической системы в построении изображения, а следовательно, и искажения, вызванные сферической aberrацией.

Хроматическая aberrация и аккомодация. Как и все простые линзы, диоптрический аппарат глаза преломляет свет тем сильнее, чем короче длина его волны. Это приводит к *хроматической aberrации*. Для точной фокусировки красных частей объекта требуется большая аккомодация, чем для синих. Именно поэтому синие предметы кажутся более удаленными, чем красные, находящиеся на том же самом расстоянии от наблюдателя. Архитекторы готических храмов часто использовали эту физиологическую иллюзию при создании цветных витражей: фон делался синим, а фигуры окрашивались в другие цвета, и как бы выступали на передний план.

Рассеяние света и помутнение диоптрического аппарата. В состав хрусталика и стекловидного тела входят структурные белки и другие макромолекулярные вещества в коллоидном растворе. Поэтому в диоптрическом аппарате происходит некоторое *рассеяние* света. Однако оно влияет на зрительное восприятие только в случае очень ярких стимулов (см. с. 254). В стекловидном теле даже вполне здорового глаза есть *зоны помутнения*, которые при рассматривании белого фона заметны как мелкие сероватые кружки или пятна неправильной формы. Когда глаза движутся, они кажутся пролетающими на светлом фоне мошками. У пожилых людей содержание воды в хрусталике может снизиться до такой степени, что он, уплотнившись, станет непрозрачным (*старческая катаракта*). Если такому больному удалить хрусталик, он будет нормально видеть при соответствующем подборе очков (примерно +13 дп для дали).

Миопия. Суммарная преломляющая сила диоптрического аппарата здорового неаккомодированного глаза составляет 58,6 дп (ср. с. 242). При этом для получения четкого изображения очень далекого объекта нужно, чтобы расстояние между полусом роговицы и центральной ямкой составляло 24,4 мм. Если осевая длина глазного яблока больше, удаленные объекты невозможно точно сфокусировать, поскольку фокальная плоскость находится *перед* центральной ямкой (*близорукость*, или *миопия*). Чтобы хорошо видеть вдаль, близоруким людям нужны очки с вогнутыми линзами (рис. 11.9).

Гиперметропия. Если при обычной преломляющей силе диоптрического аппарата глаза его осевая длина слишком мала, возникает *дальнозоркость* (*гиперония*, или *гиперметропия*). Лица с таким недостатком отчетливо видят удаленные предметы, пользуясь механизмом аккомодации на ближний план. Однако диапазон аккомодации у них недостаточен для точной фокусировки на сетчатке изображения близко расположенных объектов. Чтобы компенсировать этот недостаток, требуются очки с выпуклыми линзами (рис. 11.10) [12, 23, 26].

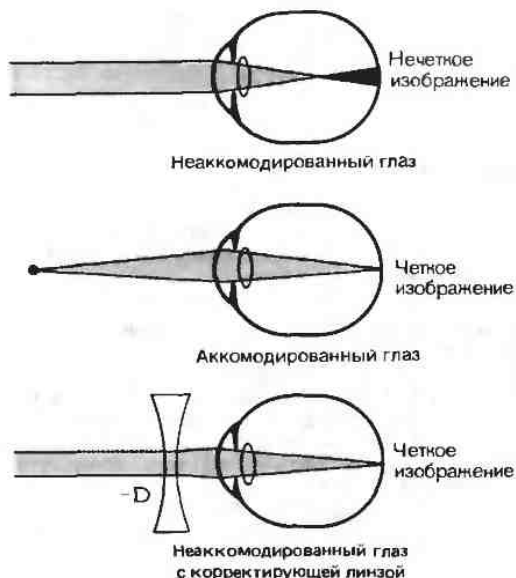


Рис. 11.9. Миопия (близорукость) и ее коррекция с помощью вогнутой линзы. Для наглядности длина глазного яблока преувеличена («осевая миопия»)

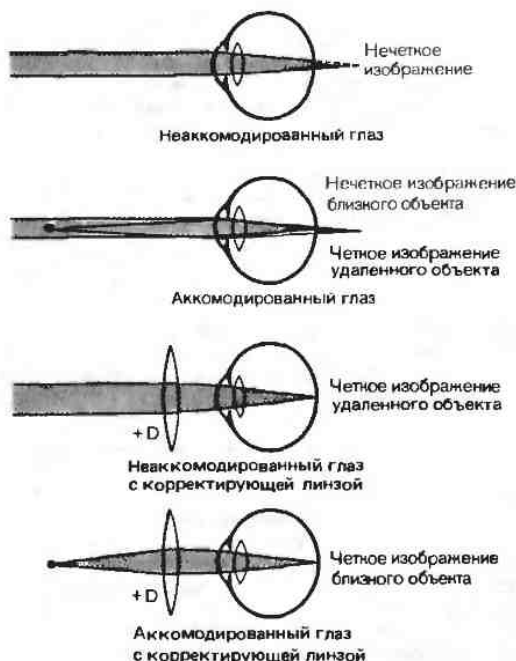


Рис. 11.10. Гиперметропия (дальнозоркость) и ее коррекция с помощью выпуклой линзы

Измерение аномалий лучепреломления и выписка рецепта на очки

Преломляющую силу диоптрического аппарата можно измерить либо объективными, либо субъек-

тивными методами. Первые (ретиноскопия, инфракрасная техника) относятся к области офтальмологии. Здесь же мы кратко рассмотрим лишь субъективные процедуры.

Субъективное измерение лучепреломления осуществляется, например, с помощью специальных таблиц, описанных на с. 264. Пациент рассматривает их одним глазом с расстояния 6 м. В случае подозрения на близорукость перед его глазом ставят вогнутые линзы со все более отрицательными значениями преломляющей силы (в диоптриях), пока не будет достигнута нормальная острота зрения. Преломляющая сила корректирующей линзы примерно равна ошибке лучепреломления. Пациенты с гиперметропией, как правило, хорошо видят удаленные предметы. Им подбирают линзы с выпуклой поверхностью («плюсовые»), пока не появится нечеткость изображения. По количеству их диоптрий можно определить степень гиперметропии.

Очки. Корректирующая линза и глаз вместе образуют составную оптическую систему, к которой применимо уравнение (4). Если вместо «минусовых» очков для коррекции зрения носить *роговичные контактные линзы*, член d в уравнении (4) станет меньше. Это значит, что преломляющая сила таких линз может быть несколько меньше, чем у очков. При подборе последних нужно тщательно следить за совпадением оптических осей глаза и корректирующей линзы (если смотреть прямо перед собой). Для этого необходимо измерять расстояние между зрачками (56–70 мм) и подбирать соответствующую оправу.

Размер изображения предмета на сетчатке зависит от преломляющей силы корректирующих линз. Если для левого и правого глаза она не одинакова, изображения на двух сетчатках будут различаться по величине, что может привести к нарушению **бинокулярного зрения** (см. с. 267). В этом случае нужно найти компромисс между оптимальной коррекцией и нормальным бинокулярным зрением. Разница в преломляющей силе двух линз очков не должна превышать 3 дп.

Если у человека ярко выражен «регулярный» астигматизм, т. е. закономерная разница в кривизне роговицы вдоль разных ее диаметров, его можно скорректировать **цилиндрическими** линзами. Если же астигматизм «нерегулярный» (кривизна роговицы варьирует «бессистемно»), его лучше компенсировать контактными линзами.

Исследование внутренней структуры глаза с помощью офтальмоскопа

Если в свет фар автомобиля попадет смотрящее на водителя животное, его глаза могут показаться «горящими» за счет отражения света от глазного дна (внутренней поверхности глазного яблока). Эта отражающая способность глаза используется в **офтальмоскопии**. На рис. 11.11 показана упрощенная схема хода падающих и отраженных лучей при таком обследовании. Чтобы отчетливо видеть сетчатку пациента, врачу необходимо настроить свои глаза, как на рассматривание удаленных предметов. Ошибки лучепреломления глаз врача и пациента корректируют соответствующей оптикой. На рис. 11.12 показан пример изображения, видимого при таких условиях. **Диск зрительного нерва (papilla)**, **сосуды сетчатки** и ее внутренняя поверхность увеличены примерно в 15 раз, поскольку диоптри-

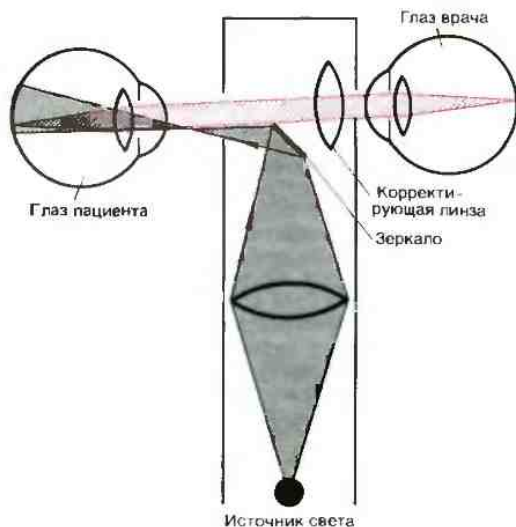


Рис. 11.11. Сильно упрощенная схема метода прямой офтальмоскопии (вид сверху)

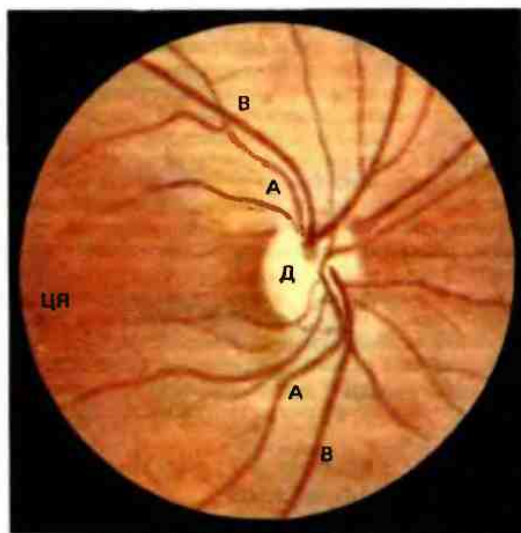


Рис. 11.12. Глазное дно (часть сетчатки правого глаза) при обследовании методом прямой офтальмоскопии. А – ветви центральной артерии сетчатки, В – ветви центральных вен сетчатки, Д – диск зрительного нерва, ЦЯ – центральная ямка (W. Leydhecker. Grundriß der Augenheilkunde, 20th Ed. 1979)

ческий аппарат действует как увеличительная линза; изображение в данном случае прямое.

Чтобы получить **перевернутое изображение** сетчатки, врач использует «непрямой» офтальмоскоп, помещаемый на расстоянии около 80 см от исследуемого глаза. Параллельные лучи, отраженные им, фокусируются выпуклой линзой с оптической силой от +13 до +15 дп, давая перевернутое действительное изображение сетчатки, на которое врач

аккомодирует свои глаза. При таком способе достигается всего четырехкратное увеличение, однако можно увидеть более обширную часть глазного дна, включая его периферические зоны.

Внутриглазное давление

Внешняя форма глаза и относительное расположение отдельных частей его диоптрического аппарата почти неизменны из-за наличия жесткой склеры и постоянства **внутриглазного давления**.

Секрета в воднистой влаги. Давление внутри глазного яблока зависит в основном от количества непрерывно вырабатываемой и отводимой из глаза воднистой влаги. За счет *ультрафильтрации* (см. разд. 30.3) жидкость плазмы из кровеносных капилляров цилиарного тела переходит в его межклеточное пространство (рис. 11.5). Затем эпителиальные клетки цилиарного тела **секретируют** ее в виде воднистой влаги в заднюю камеру глаза.

Оттуда воднистая влага перетекает в переднюю камеру, а затем в венозную систему через трабекулярную сеть, находящуюся на краю камеры (в месте соединения радужной оболочки и роговицы), и шлеммов канал. Внутриглазное давление остается постоянным, если количества воднистой влаги, выводимой из шлеммова канала и образующейся в цилиарном теле за тот же отрезок времени, точно соответствуют друг другу. Если скорость образования воднистой влаги нормальная, а ее отток затруднен, внутриглазное давление повышается. Его патологическое повышение называется **глаукомой**. При хронической (простой) глаукоме механически наиболее слабая часть стенки глаза – ретчатая пластинка – выпячивается **наружу**, ухудшая кровоснабжение волокон зрительного нерва. В случае приступа **острой глаукомы** (глаукомы «суженного угла») блокируется радужно-роговичный угол, резко повышается внутриглазное давление и нарушается кровоток в сетчатке. Это ведет к ее либо временному, либо необратимому поражению (слепоте).

Упругие силы, развиваемые радужкой, передаются на радужно-роговичный угол (рис. 11.5) таким образом, что при напряженной радужке (суженном зрачке) трабекулярная сеть и шлеммов канал расширяются. Поэтому лекарства, вызывающие сужение зрачков, ускоряют отток воднистой влаги, а расширяющие их (например, атропин) замедляют. Таким образом, при подозрении на глаукому следует всячески избегать расширяющих зрачок препаратов.

Тонометрия. Внутриглазное давление можно определить косвенным способом, измеряя степень прогибания роговицы под действием стерженька с определенными весом и диаметром (**импрессионная тонометрия**) или же силу, которую нужно приложить, чтобы сделать плоским небольшой участок роговицы (**аппланационная тонометрия**). Если при нескольких повторных измерениях внутриглазное давление превышает 20 мм. рт. ст. (2,66 кПа), оно считается патологически повышенным. Во время приступа острой глаукомы оно может превышать 60 мм рт. ст. (8 кПа) [30, 37].

11.3. Восприятие и обработка сигналов сетчаткой

В ходе эмбрионального развития сетчатка формируется за счет выпячивания основания промежуточного мозга. Значит, это **часть головного мозга**.

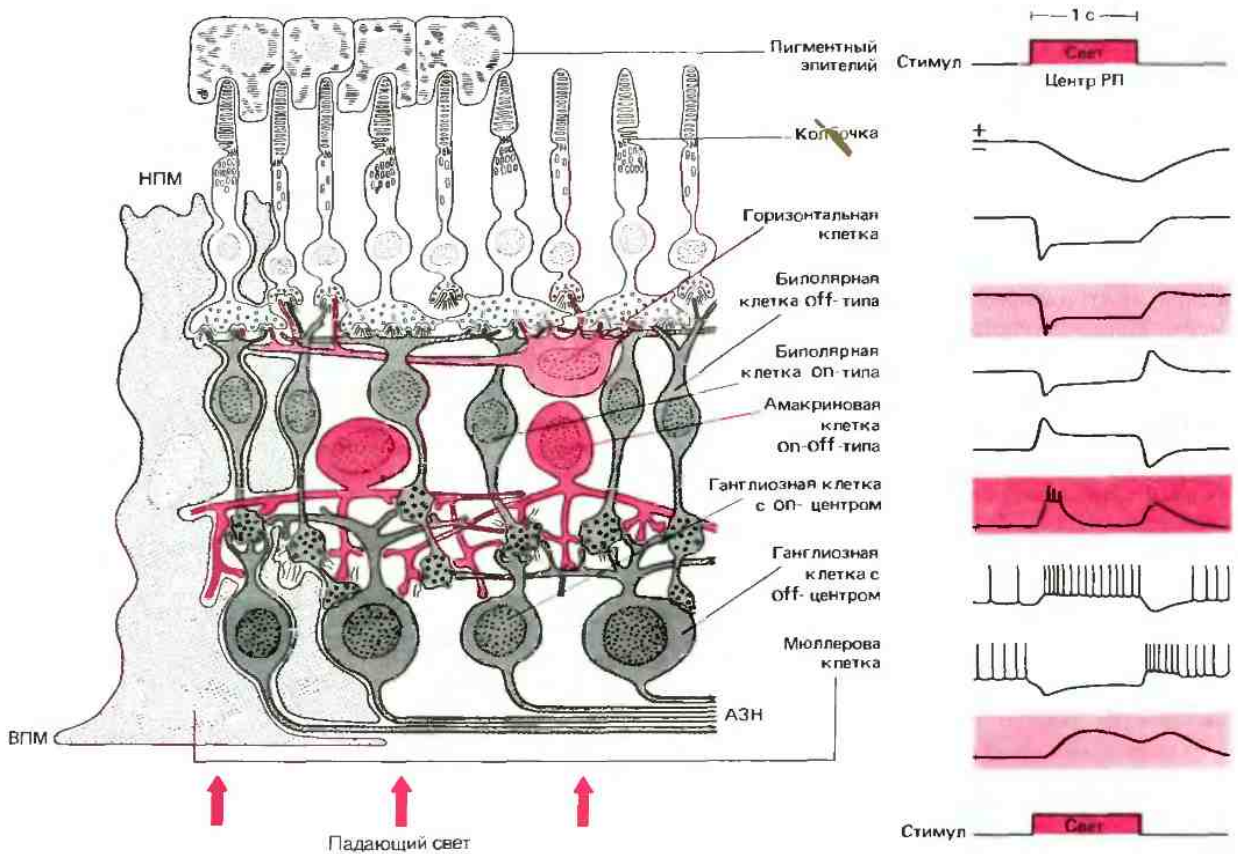


Рис. 11.13. Структура сетчатки приматов (по Boycott, Dowling. Proc. Roy. Soc. (Lond.), 1966, 166, 80, схематизировано) и схема ответов одиночных нейронов сетчатки на световой стимул (Grüsser, Fortschr. Ophthalmol., 1983, 80, 502). НПМ – наружная пограничная мембрана, ВПМ – внутренняя пограничная мембрана, АЗН – аксоны зрительного нерва. Горизонтальные клетки образуют дополнительные контакты с биполярами, не показанные на схеме

У позвоночных слой рецепторных клеток сетчатки (палочек и колбочек) расположен на стороне, удаленной от стекловидного тела, и находится в тесном механическом и функциональном контакте с клетками пигментного эпителия. Те в свою очередь прилегают к сосудистой оболочке, так что служат важным путем для метаболитов рецепторных клеток. Последние отделены от стекловидного тела слоями горизонтальных, биполярных, амакриновых и ганглиозных клеток (рис. 11.13). Механически наиболее слабая часть сетчатки – граница между пигментным эпителием и наружными сегментами фоторецепторов, где она может легко «отслоиться». В отслоенной зоне наружные сегменты рецепторов дегенерируют, и световосприятие здесь становится невозможным, но если вовремя предприняты необходимые терапевтические меры, восстанавливающие их постоянный контакт с пигментным эпителием, эти сегменты регенерируют и зрение также восстанавливается.

Теория двойственности зрения

Подстройку к сильно варьирующему уровню внешнего освещения облегчает наличие двух систем сетчаточных рецепторов с разными абсолютными порогоми (теория двойственности). В сумерках и ночью работают палочки (скотопическое зрение), а при нормальном дневном свете – колбочки (фотопическое зрение). В первом случае цвета не различаются, хотя и при свете звезд предметы не одинаковы по яркости. При фотопическом зрении различимы как их яркость, так и окраска. Кривая спектральной чувствительности глаза имеет максимум около 500 нм при скотопическом зрении, и около 550 нм при фотопическом (рис. 11.4). Переход между скотопическим и фотопическим называют мезопическим зрением. При нем возможно ограниченное цветоразличение [12].

Процесс трансдукции при зрении

Структура фоторецепторов. У человека слой рецепторов сетчатки состоит примерно из 120 млн. палочек и 6 млн. колбочек (рис. 11.13). Плотность колбочек (их число на единицу площади) макси-

мальна в середине центральной ямки, а палочек — вокруг этой ямки; в ней самой они полностью отсутствуют. Оба типа рецепторов сходны по структуре в том смысле, что и у тех, и у других есть наружный сегмент, состоящий примерно из тысячи мембранных дисков (палочки) или мембранных складок (колбочки). Он соединяется с остальной частью клетки узкой «ресничкой» (рис. 11.14, А, Б). На поперечном срезе сетчатки наружные сегменты фоторецепторов образуют правильную мозаику. В середине центральной ямки диаметр наружного сегмента колбочки составляет примерно 2 мкм, что соответствует углу зрения около 0.4'. К периферии сетчатки этот диаметр увеличивается.

Зрительные пигменты. Молекулы зрительных пигментов очень упорядоченно включены в двойной липидный слой мембранных дисков наружных сегментов (рис. 11.14). У приготовленного в темноте раствора зрительного пигмента палочек (родопсина, или «зрительного пурпура») красный цвет, так как он особенно сильно поглощает зеленые и синие лучи. Более точно можно оценить эту способность, сняв **спектр поглощения** зрительного пигмента. У родопсина два его максимума — один в видимой части спектра (около 500 нм), другой — в ультрафиолетовой (около 350 нм).

Кривые поглощения зрительных пигментов одиночных фоторецепторов получают с помощью **микроспектрофотометрии**: иссекают кусочек сетчатки и под микроскопом направляют очень узкий пучок света с разной длиной волны сквозь изолированный наружный сегмент рецептора на высокочувствительный фотоземлет (рис. 11.15). Этот способ показал, что:

- 1) у зрительных пигментов палочек и колбочек разные спектры поглощения;
- 2) спектр поглощения палочек такой же, как у родопсина, и достаточно близок к кривой спектральной чувствительности скотопического зрения (рис. 11.4). Родопсин состоит из гликопротеина (опсина) и хромофорной группы — 11-*цис*-ретинола, т. е. альдегида витамина А (ретинола);
- 3) есть **три типа колбочек**, различающихся своими зрительными пигментами (рис. 11.15).

Выцветание и регенерация зрительных пигментов в результате поглощения света. Процесс трансдукции в фоторецепторе начинается с поглощения фотона π -электронами сопряженных двойных связей ретинола. В результате молекула переходит на более высокий энергетический уровень и испытывает более сильные колебания. При этом с вероятностью 0.5–0.65 («квантовая эффективность») происходит **стереоизомеризация ретинола**, т. е. его переход из 11-*цис* в полностью *транс*-форму. Затем вся молекула пигмента в несколько этапов разрывается с образованием в конечном счете **ретинола** и **опсина** (см. учебники биохимии или 1-е издание этой книги). Чтобы использовать данный первичный фотохимический процесс для передачи сигналов, он должен быть «превращен» в изменение мемб-

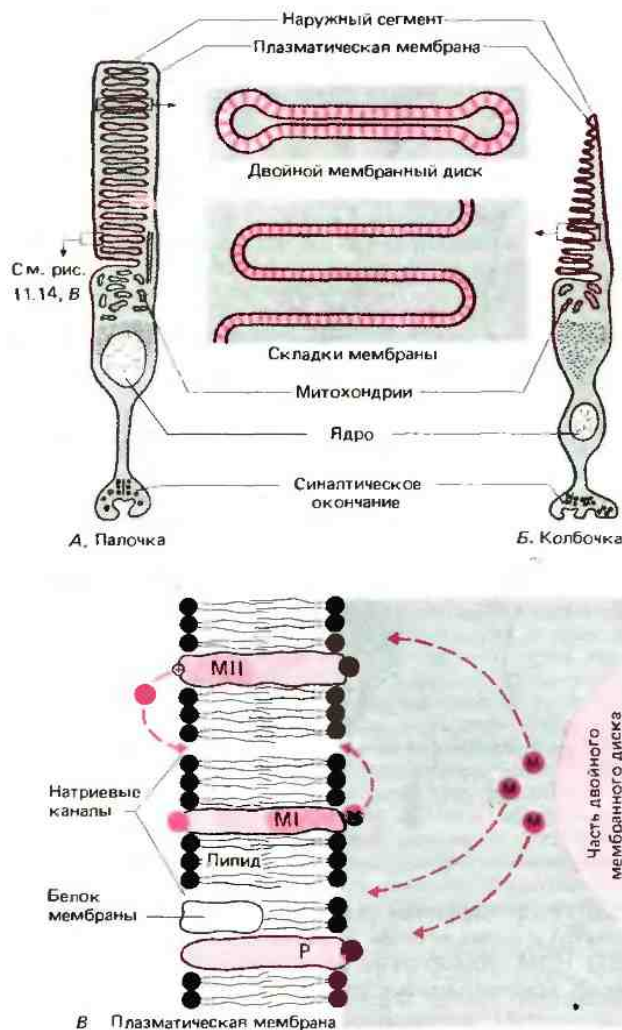


Рис. 11.14. Схема строения палочки (А) и колбочки (Б) в сетчатке позвоночных. Структура мембранного диска наружных сегментов палочек и мембранных складок наружных сегментов колбочек показана в увеличенном виде. В. Структура диска или плазматической мембраны фоторецептора. МI — метародопсин I; МII — метародопсин II; Р — родопсин; М — внутриклеточный медиатор

ранного потенциала клетки. Детали превращения еще не вполне ясны. Согласно одной из гипотез, при нем «активируются» связанные в мембранных дисках ионы кальция, которые в результате диффундируют из них в плазматическую мембрану наружного сегмента палочки или же — в случае колбочек — из одного участка плазматической мембраны в другой (рис. 11.14, В). В итоге проводимость мембраны для мелких ионов, особенно натрия, **уменьшается** и возникает **вторичный рецепторный потенциал**, описанный ниже.

Более поздняя гипотеза основана на представлении о сравнительно высокой натриевой проводимости мембраны наружного сегмента в темноте и, следовательно, прохождении через нее «темнового тока». Эта проводимость зависит от взаимодействия циклического 3'-5'-гуанидинмонофосфата (цГМФ) с белковыми молекулами натрис-

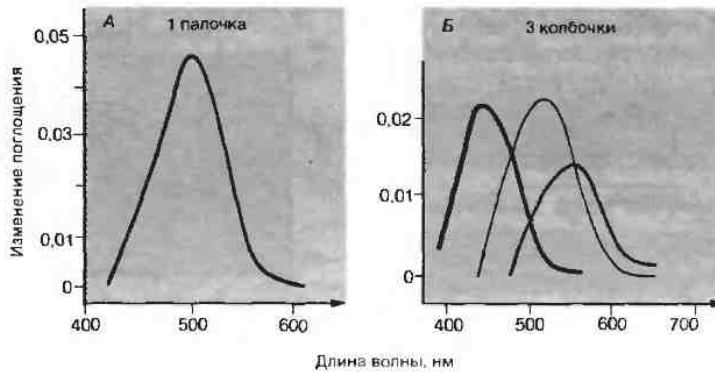


Рис. 11.15. Результаты микроспектрофотометрических измерений спектров поглощения одиночных рецепторов сетчатки человека (образцы взяты во время операций). Кривые – дифференциальные спектры (разница спектров поглощения до и после выцветания). Можно различить три типа колбочек (по Brown, Wald, Science, 1964, 144, 45, схематизировано)

вых каналов мембраны рецептора; цГМФ заставляет их оставаться «открытыми». Тогда первичный фотохимический процесс состоит в восстановлении за несколько миллисекунд цГМФ за счет цепочки ферментативных реакций: натриевая проводимость уменьшается и возникает гиперполяризационный вторичный рецепторный потенциал. Предполагается, что при этом молекула родопсина, превратившись в метародопсин II за счет поглощения фотона, в крайне быстрой последовательности активирует множество молекул фермента («трансдуцина»), что приводит к начальному «усилению» первичного фотохимического процесса, поскольку «трансдуцин» управляет цГМФ [4, 5, 8, 34, 46, 53, 56a].

Первичный рецепторный потенциал фоторецепторов и фотохимические компоненты световой и темновой адаптации. Конформационное изменение молекулы родопсина генерирует с очень коротким латентным периодом (меньше 1 мс) электрический потенциал, называемый **первичным (ранним) рецепторным потенциалом (РРП)** (рис. 11.16). В нем несколько компонентов, которые можно выявить, постепенно снижая температуру сетчатки. Когда зрительный пигмент распадается на ретинол и опсин, происходит его ресинтез за счет цепи поглощающих энергию ферментативных реакций. Если на сетчатку падает постоянный поток фотонов, устанавливается *динамическое равновесие* между процессами выцветания зрительного пигмента под действием света и его регенерации с участием ферментов. Если сетчатки достигает меньше света, оно сдвигается в сторону более высокой концентрации родопсина. Это *фотохимическая основа* хорошо всем известной *темновой адаптации* глаза (см. с. 254, 255). В ходе нее амплитуда РРП, вызываемого световыми стимулами постоянной интенсивности, повышается, поскольку возрастает вероятность соударения падающих фотонов с молекулами невыцветшего родопсина [8].

Вторичный рецепторный потенциал. Если РРП генерируется за счет синхронных конформационных изменений молекул зрительного пигмента, то **вторичный (поздний) рецепторный потенциал РРП**, не связанный с РРП непосредственно, – это изменение мембранного потенциала фоторецептора. В темноте он составляет от -25 до -40 мВ; под действием света происходит **гиперполяризация**. Амплитуда

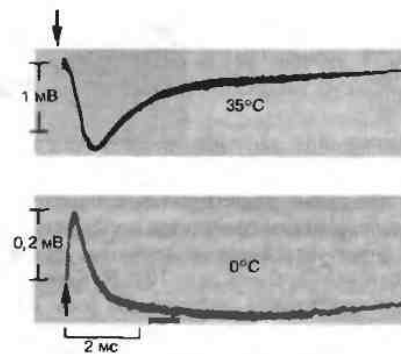


Рис. 11.16. Ранний рецепторный потенциал фоторецепторов бурундука, записанный при двух различных температурах (по Pak, Ebrey: J. gen. Physiol., 1966, 49, с изменениями). Амплитуда различных его компонентов возрастает примерно пропорционально логарифму силы световой вспышки. Стрелкой показан момент вспышки

этого рецепторного потенциала растет с увеличением интенсивности светового стимула (рис. 11.17), причем у палочек медленнее, чем у колбочек. Другими словами, временная инерция палочковой системы больше, чем у колбочковой (с. 256). Неодинаковая спектральная чувствительность вторичных рецепторных потенциалов различных типов колбочек (рис. 11.18) подтверждает результаты микроспектрофотометрии и говорит в пользу **трихроматической (трехкомпонентной) теории** цветового зрения (с. 271), т.е. присутствия трех типов колбочек с разными спектральными чувствительностями. Спектральная чувствительность рецепторных потенциалов палочек примерно соответствует спектру поглощения родопсина с максимумом около 500 нм.

У позвоночных рецепторный потенциал фоторецепторов в отличие от других рецепторов связан

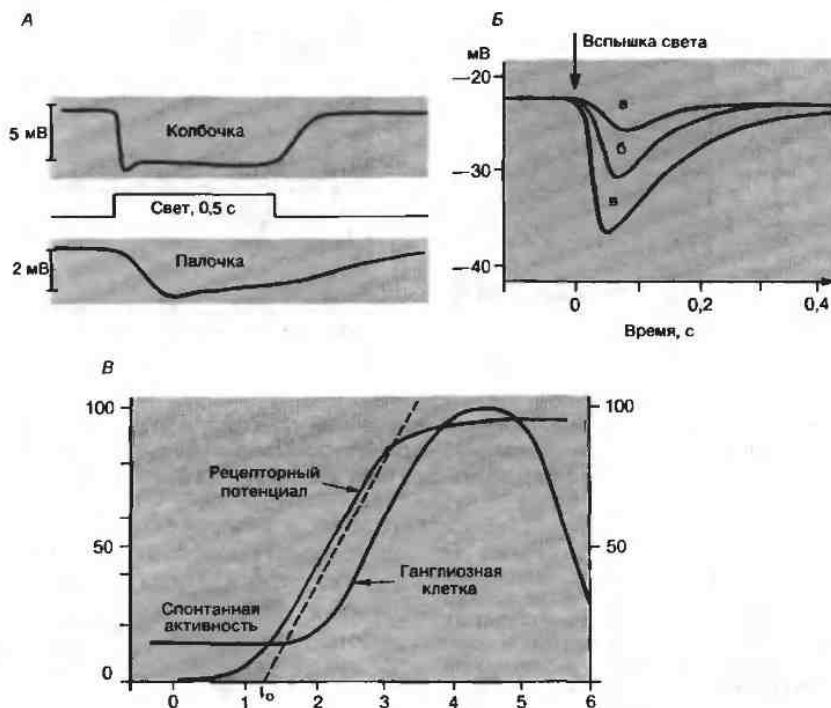


Рис. 11.17. Поздний рецепторный потенциал фоторецепторов сетчатки позвоночных. **А.** Внутриклеточная регистрация рецепторных потенциалов колбочки и палочки (схематично). **Б.** Рецепторный потенциал колбочки сетчатки черепахи в ответ на световые вспышки длительностью 10 мс с возрастающей интенсивностью (относительные интенсивности: $a = 1$, $b = 4$, $c = 16$). **В.** Кривая амплитуды рецепторного потенциала одиночной колбочки сетчатки черепахи. Относительная амплитуда (ось ординат) увеличивается пропорционально десятичному логарифму относительной интенсивности стимула, I_s (ось абсцисс) в сравнительно узком диапазоне. Показана также схематическая кривая зависимости величины возбуждения ганглиозной клетки сетчатки с оп-центром от силы света (**Б, В:** по Baylor, Fuortes J. Physiol. (Lond.) 1970, 207)

не с деполяризацией, а с гиперполяризацией мембраны в ответ на адекватную стимуляцию (свет).

Амплитуда (A) вторичного рецепторного потенциала коррелирует с интенсивностью светового стимула (I_s) (т.е. с числом фотонов, падающих в единицу времени на единицу площади) следующим образом (рис. 11.17, **Б, В**):

$$A = \frac{\alpha I_s}{1 + k \cdot I_s} [\text{мВ}]. \quad (9)$$

Эта гиперболическая функция («закон Геринга») в диапазоне промежуточных интенсивностей приближается к логарифмической, которая в общей сенсорной физиологии известна как **закон Вебера–Фехнера** (см. с. 188, 189):

$$A = k^* \cdot \log I_s / I_0 [\text{мВ}], \quad (10)$$

где I_0 – **пороговая интенсивность** стимула, зависящая от уровня адаптации. Константы α , k и k^* в уравнениях (9) и (10) меняются вместе с длиной волны монохроматического света. Эта зависимость примерно соответствует кривым спектральной чувст-

вительности рецепторных потенциалов (рис. 11.18) [8, 36].

Роговично-сетчаточный потенциал и электроретинограмма (ЭРГ)

С помощью макроэлектродов от всего глаза можно отводить два функционально различных типа электрических потенциалов: **постоянный** – между роговицей и более отрицательной сетчаткой – и **электроретинограмму (ЭРГ)**. Первый обусловлен главным образом разностью потенциалов между склеральной стороной клеток пигментного эпителия и внутренними сегментами фоторецепторов. Другими словами, он отражает суммарный электрический ток, проходящий через плазматические мембраны пигментных клеток и фоторецепторов, поэтому меняется в зависимости от уровня адаптации сетчатки.

ЭРГ – это колебания отводимого от всего глаза напряжения, вызываемые увеличением или уменьшением количества падающего на сетчатку света. **ЭРГ** включает несколько «волн»: a , b , c и d (рис. 11.19). Волна a возникает, по-видимому, за счет суммации рецепторных потенциалов; более медленная b -волна отражает изменения, главным

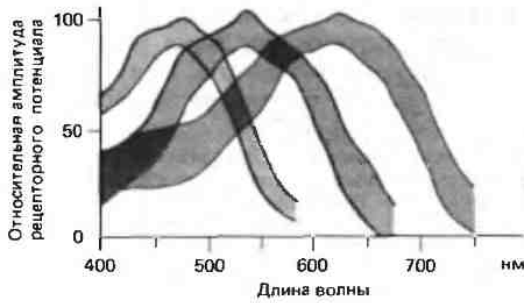


Рис. 11.18. Спектральная чувствительность рецепторных потенциалов сетчатки рыбы. Показаны средние значения (со стандартным отклонением) результатов для трех разных типов колбочек (по [61] с изменениями)

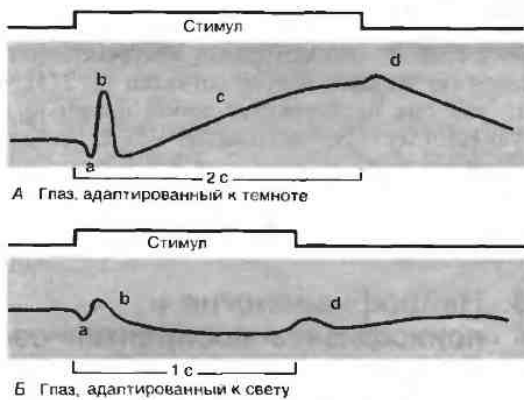


Рис. 11.19. Электроретинограммы сетчатки человека (по Hanitzsch et al., Vision Res. 1966, 6, 245, схематизировано)

образом мембранных потенциалов биполярных и глиальных (мюллеровых) клеток, с-волна — мембранных потенциалов клеток пигментного эпителия при «включении света» (оп-эффект), а d-волна — мембранных потенциалов фоторецепторов и биполярных клеток при «выключении света» (офф-эффект). Если длительность светового стимула превышает 0,3 с, с-волна появляется еще в ходе его действия и офф-эффект накладывается на нее. При коротких световых вспышках b- и d-волны совпадают [8, 10].

ЭРГ **обращаемого узора** регистрируется при рассматривании узора, светлые и темные участки которого периодически меняют яркость на противоположную (например, при обращении цвета светлых и темных шахматных полей на телеэкране). Средняя яркость такого стимула неизменна, поэтому ЭРГ в данном случае генерируется в основном ганглиозными клетками сетчатки, т.е. нейронными элементами, особенно сильно реагирующими на *изменения*

контраста и контрастные границы. Если ганглиозные клетки дегенерируют, ЭРГ *обращаемого узора* исчезает. Такой симптом в медицине обычно связан со слепотой или с резким ухудшением остроты зрения (см. с. 264).

Рецептивные поля нейронов сетчатки

Нейронная сеть сетчатки. Вторичный рецепторный потенциал передается через синаптические контакты от рецепторов биполярным и горизонтальным клеткам с помощью химического медиатора (см. с. 51). **Рецептивные поля (РП)** последних (см. с. 184) распространяются на несколько фоторецепторов. Если осветить фоторецепторы **центра РП биполярных клеток оп-типа**, мембрана этих биполяров *деполяризуется* (рис. 11.13), если **периферии РП** — гиперполяризуется. Гиперполяризация осуществляется косвенно — за счет контактов между горизонтальными и биполярными клетками или же через петлю обратной связи между горизонтальными клетками и синаптическими пузырьками колбочек.

РП горизонтальных клеток, как правило, сравнительно велики. Функционально они связаны друг с другом. Некоторые горизонтальные клетки (*L-tina*) гиперполяризуются при попадании света на их РП независимо от его спектрального состава; другие при освещении либо деполяризуются, либо гиперполяризуются в зависимости от того, какой части спектра соответствует стимул (*цветоспецифичные красно-зеленые или сине-желтые горизонтальные клетки*, с. 273).

Биполярные клетки офф-типа гиперполяризуются при попадании светового стимула в центр их РП и деполяризуются, когда он падает на периферию РП (рис. 11.13). Сетчатка содержит примерно равные количества оп- и офф-биполяров. Функциональная организация их слоя определяется двумя важнейшими принципами обработки зрительной информации нейронами.

1. Возбуждение фоторецепторов фотонами передается в ЦНС по двум независимым нейронным «каналам»: через оп-систему, активируемую, когда световая стимуляция в центре РП сильнее, чем на периферии или чем предыдущая стимуляция центра, и через офф-систему, активируемую при уменьшении освещения.

2. Рецептивные поля многих биполяров организованы **антагонистически**, т.е. световой стимул вызывает их **диаметрально противоположную** реакцию в зависимости от того, попадает он на периферию или в центр РП. Такая пространственная организация РП обеспечивается двумя способами: конвергенцией сигналов от нескольких рецепторов на одной биполярной клетке и опосредованными тормозными сигналами с периферии РП, доходящими

до биполяров через горизонтальные клетки (латеральное торможение, с. 186).

Этот принцип **конвергенции сигналов и латерального торможения** действует и на следующем уровне обработки информации в сетчатке (ганглиозные и амакриновые клетки, рис. 11.13). Как правило, несколько оп- («прямое» возбуждение) и оф- («прямое» торможение) биполяров конвергируют на одну ганглиозную клетку с оп-центром, однако значительно больше биполярных клеток косвенно связаны с последней посредством контакта с амакриновыми клетками формируя **периферию** ее с РП (латеральное оп-торможение и оф-возбуждение). Ганглиозные клетки с оф-центром возбуждаются оф-биполярами, прямо тормозятся оп-биполярами (центр РП), «латерально» тормозятся оф-амакриновыми клетками и, наконец, латерально возбуждаются амакриновыми клетками, возбуждаемыми оп-биполярами [11, 17, 18, 33, 49].

Классы ганглиозных клеток сетчатки

Стимуляция **ахроматическим** светом сетчатки млекопитающих позволила обнаружить три основных класса ганглиозных клеток. Два из них описаны выше — их рецептивные поля организованы антагонистически. **Ганглиозные клетки с оп-центром деполаризуются** в ответ на освещение центра РП; эта деполаризация в аксонном холмике преобразуется в последовательность потенциалов действия (по закону «все или ничего», см. с. 30) (рис. 11.13, 11.20). С другой стороны, как освещение периферии РА, так и «выключение света» в центре РП вызывают **гиперполяризацию** их мембранного потенциала и, следовательно, кратковременное торможение нейронной активности. Если центр и периферия РП освещаются **одновременно**, доминирует реакция центра. Однако при этом активация меньше, чем при освещении только центра РП, поскольку его возбуждение и торможение периферии РП суммируются (рис. 11.20).

Рецептивные поля **ганглиозных клеток с оф-центром** функционально противоположны только что описанным. Освещение их центра приводит к «прямому» торможению, а ослабление падающего света — к «оф-активации». Освещение периферии РП ведет к латеральной активации, а «выключение света» на периферии — к кратковременному «латеральному» торможению частоты импульсации нейрона. При одновременном освещении центра и периферии эти эффекты суммируются, причем торможение и оф-активация, связанные с центром РП, как правило, доминируют (рис. 11.20).

Ганглиозные клетки оп-оф-типа обычно дают короткий оп-ответ на стационарный световой стимул и короткую оф-реакцию на ослабление света. В этот класс клеток входят, например, **нейроны,**

чувствительные к движению, особенно хорошо воспринимающие перемещение через их рецептивное поле границы света и темноты. При этом степень возбуждения зависит от угловой скорости стимула.

Еще одна классификация ганглиозных клеток основана на **скорости проведения** сигналов по их аксонам. У большинства крупных ганглиозных клеток со сравнительно толстыми миелинизированными аксонами она высока (см. с. 47). На освещение рецептивного поля они дают короткий «**фазический**» ответ (нейроны I класса латентности, или **Y-нейроны**). Гораздо многочисленнее мелкие ганглиозные клетки с более тонкими миелинизированными аксонами, которые на освещение центра РП реагируют «**тоническим**» возбуждением или торможением (нейроны II класса латентности, или **X-нейроны**). Среди X- и Y-нейронов клетки с оп- и оф-центром одинаково часты. Наконец, в сетчатке есть ганглиозные клетки с тонкими, лишь слегка миелинизированными аксонами (III класса латентности, или W-нейроны). К этому классу в основном и относятся оп-оф-нейроны, чувствительные к движению.

Даже если не рассматривать цветоспецифичные реакции ганглиозных клеток сетчатки (с. 273), очевидно, что она представляет собой сложную нейронную систему. *Уже внутри нее самой изображение, активирующее входной слой рецепторов, преобразуется в несколько типов возбуждения различных ганглиозных клеток* [10, 49, 52].

11.4. Нейрофизиология и психофизика восприятия света и темноты

Когда в ясный день на солнце набегае облако, мы замечаем уменьшение освещенности, к которому вскоре **адаптируемся**. Даже при стократном изменении силы света воспринимаемые относительные светлота и цвета окружающих объектов изменяются весьма незначительно. В условиях фотопического зрения восприятие контраста и цвета сравнительно независимо от средней освещенности. Другими словами, вид предмета определяется отражательной способностью его поверхностей, а не абсолютным количеством отраженного от них света. Данный механизм важен для понимания удивительной неизменности видимого нами мира.

Если при **постоянном** уровне адаптации освещается определенная область сетчатки, наблюдается приблизительно логарифмическая зависимость между воспринимаемой **субъективной светлотой** светового пятна и его измеренной **яркостью** (уравнения 9, 10). С помощью микроэлектродных записей показано, что такой же зависимостью описывается частота импульсации нейронов с оп-центрами (рис. 11.17, В). У нейронов с оф-центрами она также приблизительно соответствует логарифмической функции предшествующего снижения стимуляции при «выключении света». *В целом отмечается линейная зависимость между субъективной*

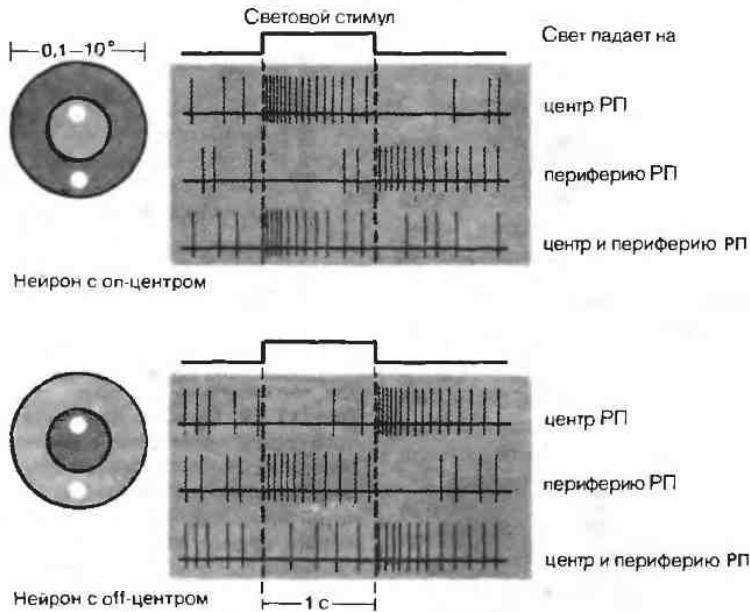


Рис. 11.20. Функциональная организация рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки млекопитающих. При анализе рецептивных полей небольшие пятна света (показаны *белым*) проецировались либо на центр, либо на периферию РП. Световые стимулы вызывают разный ответ у нейронов с on- и off-центром. Когда обе части РП освещены одновременно, возбуждающий и тормозной процессы, связанные с освещением центра и периферии, суммируются. Однако преобладает ответ, вызываемый стимуляцией центра РП

светлотой и средней частотой импульсации нейронов on-системы и между субъективной темнотой и средней частотой импульсации нейронов off-системы. Зная это простое **правило корреляции** нейронной активности и восприятия, можно объяснить целый ряд элементарных зрительных феноменов.

Нейрофизиологическая основа одновременного контраста

Рассмотрим первый пример корреляции между зрительным восприятием и возбуждением on- и off-нейронов. Серое пятно на белом фоне кажется темнее, чем на черном (рис. 11.21). Вдоль границы между темным и светлым наблюдаются полосы Маха (пограничный контраст): ближайшая к ней светлая часть кажется светлее, а ближайшая темная — темнее, чем более удаленные от границы. Исходя из функциональной организации РП ганглиозных клеток сетчатки, можно предложить следующее объяснение этого простого примера одновременного контраста (рис. 11.22). Одновременный контраст — важный механизм, обеспечивающий частичную функциональную компенсацию физиологических недостатков диоптрического аппарата, описанных на с. 244–245, и в результате повышающий остроту зрения [35].

Изменение остроты зрения и организации рецептивных полей при изменениях окружающей освещенности

Каждый знает по опыту, что острота зрения снижается от центра поля зрения к его периферии и что она гораздо хуже при скотопическом зрении, чем при фотопическом. *В фотопических условиях острота зрения снижается при уменьшении средней освещенности.*

Вы сможете прочесть такой мелкий шрифт, только если будете смотреть прямо на него, а страница книги будет достаточно хорошо освещена.

Зависимость контрастности восприятия и остроты зрения от средней освещенности можно объяснить реорганизацией РП ганглиозных клеток сетчатки (рис. 11.23). Очевидно, что порог прямого возбуждения (за счет центра РП) соответствует меньшей силе света, чем для латерального торможения, однако эффективность последнего при росте освещенности увеличивается быстрее, чем у возбуждения. Если пространственная организация РП соответствует суммации возбуждения и торможения (рис. 11.23), диаметр функционального центра РП уменьшится при возрастании средней освещенности. Далее, исходя из соотношения числа рецепторов и ганглиозных клеток (в среднем примерно 125:1), очевидна весьма выраженная **конвергенция сигналов** из слоя рецепторов в слое ганглиозных клеток. Однако в зоне центральной ямки она значительно меньше. Соотношение конвергенции и латерального торможения в этой области сетчатки при оптимальных условиях освещения позволяет достичь остроты зрения, близкой к теоретическому пределу, определяю-

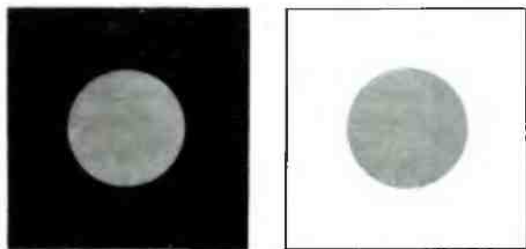
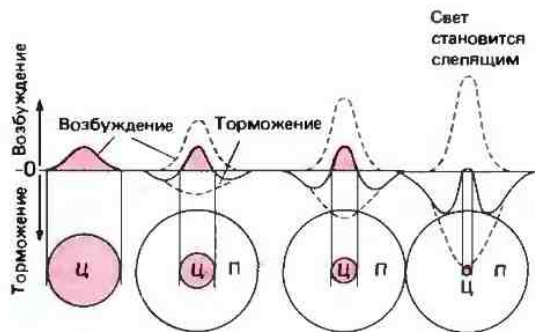


Рис. 11.21. Рисунки, иллюстрирующие явление одновременного яркостного контраста



Уменьшение диаметра центра РП при увеличении силы света

Рис. 11.23. Пространственная организация рецептивного поля ганглиозной клетки оп-типа, объясняемая суперпозицией пространственных распределений возбуждающего и тормозного процессов. У возбуждения порог ниже, чем у торможения. По мере роста освещенности в надпороговой области, если торможение увеличивается быстрее возбуждения, центр РП будет функционально уменьшаться. При очень ярком (слепящем) свете преобладает торможение: световая реакция ганглиозной клетки оп-типа тормозится и зрительное восприятие формы нарушается. При оптимальном уровне световой адаптации размеры центра РП минимальны, следовательно, острота зрения максимальна (Grüsser, Fortschr. Ophthalmol., 1983, 80, 502). Ц — центр РП; П — периферия РП

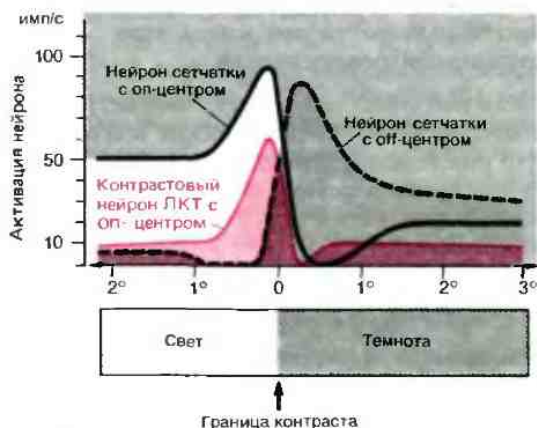
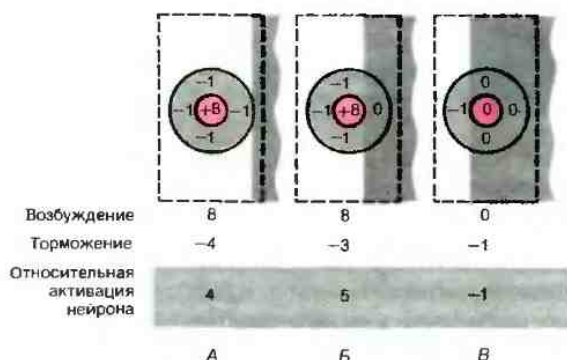


Рис. 11.22. Схема механизма одновременного контраста. А–В. Возбуждение нейрона с оп-центром в зависимости от положения в РП границы темного и светлого. Максимальная активация соответствует случаю Б, когда граница между темным и светлым совпадает с границей между центром и периферией РП. Числа соответствуют относительной амплитуде возбуждения (без учета спонтанной активности нейрона). Г. Зависимость возбуждения нейронов зрительной системы от положения в РП границы темного и светлого (ось абсцисс). Эти упрощенные кривые отражают ответы нейронов сетчатки с оп- и off-центрами, а также «контрастных» нейронов ЛКТ с оп-центрами

щелюся пространственной мозаикой популяции колбочек — 0,5°, что примерно соответствует диаметру наружных сегментов находящихся здесь фоторецепторов.

Снижение остроты зрения — не единственное отрицательное последствие неадекватного освещения читаемой книги или рабочего места. Из-за кажущейся нерезкости изображения рефлекторно включаются механизмы аккомодации (с. 244), которые, разумеется, оказываются в данном случае неэффективными. Когда система аккомодации непрерывно напряжена, легко может возникнуть головная боль. Поэтому важно обеспечить надлежащее освещение рабочего места и избегать при этом источников света с неустойчивой яркостью.

Световая и темновая адаптация, послеобразы, влияние сверхярких стимулов

Когда средняя освещенность изменяется, чувствительность зрительной системы приспосабливается к новым условиям. Когда человек выходит из ярко освещенной комнаты на темную улицу, в первый момент он не способен различать окружающие предметы, однако через некоторое время становятся видимыми по крайней мере их очертания.

Во время темновой адаптации абсолютная чувствительность зрительной системы медленно возрастает, однако острота зрения всегда становится значительно хуже, чем при дневном свете. Определить временной ход такой адаптации можно, периодически измеряя пороговые значения силы света (рис. 11.24). Низкая скорость адаптации хорошо согласуется с постепенным снижением освещенности среды при наступлении сумерек. В ходе темновой адаптации палочковая система становится намного чувствительнее колбочковой. После долгого пребывания

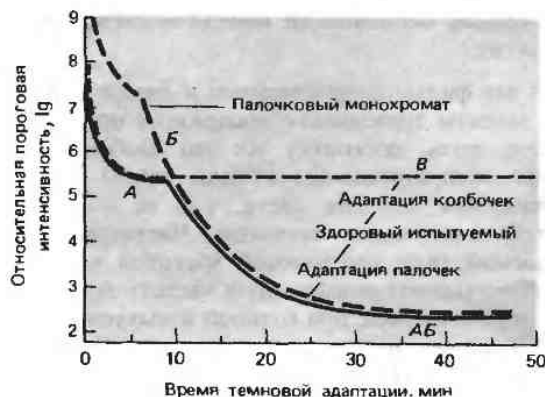


Рис. 11.24. Кривые темновой адаптации человека. А. Усредненная кривая для девяти здоровых испытуемых. Б. Кривая при полной цветовой слепоте, полученная для области сетчатки на 8° выше центральной ямки. В. Кривая колбочковой системы человека с нормальным цветовым зрением (красный световой стимул в области центральной ямки). Для кривой (Б) ось времени (обсцисс) надо сдвинуть вправо на 2 мин (А, Б: по данным Е. Auerbach, Лаборатория исследования зрения, Иерусалим, 1973)

в полной темноте (более 45 мин) абсолютный порог зрительной чувствительности достигает уровня 1–4 фотонов в секунду на фоторецептор. В скотопических условиях слабые световые стимулы лучше различаются не центральной ямкой, а окружающей ее частью сетчатки. Поэтому тусклые звезды видны только тогда, когда их изображения проецируются на эту область; если смотреть прямо на них, они «исчезают».

У животных, хорошо приспособленных к ночному образу жизни, чувствительность адаптированной к темноте сетчатки усиливается в 5–20 раз за счет слоя отражающих клеток (tapetum lucidum), расположенного между пигментным эпителием и сосудистой оболочкой склеры. Этот слой отражает фотоны, проходящие мимо рецепторов, и возвращает их к последним. Его пигмент желто-зеленый, поэтому глаза кошек и собак «светятся» именно таким цветом.

Процесс, обратный описанному, называется **световой адаптацией**; он протекает значительно быстрее. Когда адаптированный к темноте человек входит в ярко освещенную комнату, его зрительная система приспосабливается к новым условиям освещения за несколько секунд. Если разница в освещенности слишком велика, может наступить временное ослепление с ухудшением восприятия формы [8, 13, 16, 25].

Механизмы световой и темновой адаптации. Помимо сдвига равновесия между выцветшим и невыцветшим пигментом фоторецепторов (с. 249) процессы световой и темновой адаптации включают важные нейронные механизмы. Зрение «переключается» с колбочковой системы на палочковую с помощью горизонтальных клеток. Кроме того, во время темновой адаптации увеличивается функциональный размер центров РП сетчаточных нейронов (рис. 11.23). Еще один нейронный компонент свето-

вой и темновой адаптации — зависимость **размера зрачка** от средней освещенности (с. 242).

Локальная адаптация и послеобразы. Локальная адаптация соответствует случаю, когда при постоянной **средней** освещенности среды в разных частях сетчатки она неодинакова. Если центр фигуры, изображенной на рис. 11.25, фиксировать в течение примерно 30 с, то, переводя взгляд на белый или серый фон, можно в течение нескольких секунд наблюдать **негативный послеобраз**. То, что было на исходной фигуре темным, кажется светлым, и наоборот. Участки сетчатки, на которые во время фиксации попадают темные фрагменты изображения, становятся чувствительнее соседних, воспринимавших его светлые детали.

Послеобразы сохраняются довольно долго, если ограниченная зона сетчатки освещалась очень сильно или достаточно долго. Локальная адаптация к **цветным узорам** приводит к появлению послеобразов, окрашенных в **дополнительные цвета** (см. с. 271):

«Когда я вернулся в гостиницу поужинать, в мою комнату вошла и встала недалеко от меня полная горничная с ослепительно белым лицом, черными волосами и в алом платье. Я внимательно смотрел на нее в наступающих сумерках. Затем, когда она вышла, я увидел на белой стене против меня черное лицо, окруженное светлым ореолом, а одежда этой совершенно новой фигуры казалась прекрасного сине-зеленого цвета». (Goethe, Zur Farbenlehre, I, 52.)

После воздействия яркой вспышки света можно наблюдать быструю последовательность позитивных (светлых) **периодических послеобразов**, разделенных негативными темными интервалами. Особенно легко наблюдать их чередование, следя за узкой движущейся полоской света. Возбуждение ганглиозных клеток сетчатки с on- и off-центрами хорошо коррелирует с периодичностью этих послеобразов (рис. 11.26). Периодичность возбуждения частично обусловлена обратной связью в пределах сетчатки за счет **интерплексиформных клеток** (рис. 11.13) [51].

Воздействие сверхярких стимулов. При внезапном сильном засвете сетчатки (например, ночью, фарами движущегося навстречу автомобиля) может возникнуть позитивный послеобраз такой интенсивности, что зрительное восприятие формы временно нарушится. При таком внезапном ослеплении срабатывает **рефлекс смыкания век**, дуга которого проходит через нервные соединения сетчатки с подкорковыми зрительными центрами и нейронами лицевого ядра. Сильное ослепление увеличивает секрецию слезной жидкости (с. 239).

Фосфены давления

Если в полной темноте деформировать глазное яблоко, нажимая пальцем на его край, сначала возникнет ощущение света в части поля зрения, противоположной деформированной стороне. Если продолжать надавливать на

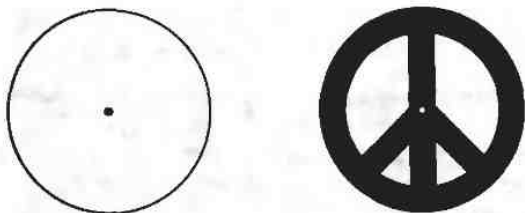


Рис. 11.25. Рисунок, демонстрирующий возникновение послеобраза. Если в течение примерно 30 с фиксировать центр геометрической фигуры справа, а затем перевести взгляд в центр окружности слева, можно увидеть негативный послеобраз правой фигуры

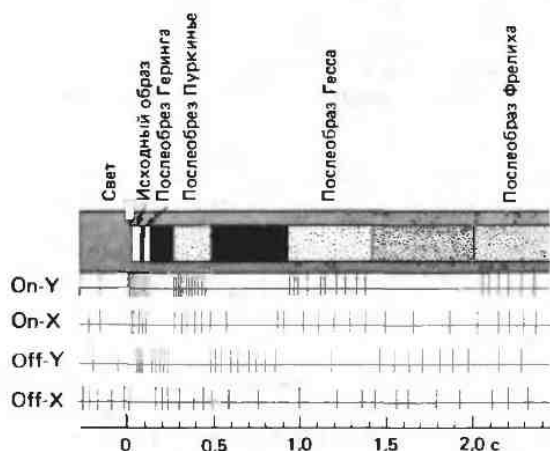


Рис. 11.26. Схема, иллюстрирующая корреляцию между физическими послеобразами после коротких световых вспышек и нейронной активностью ганглиозных клеток сетчатки. Нейроны с оп-центрами (оп-Х и оп-У) возбуждаются при восприятии первоначальных образов и светлых послеобразов, периодически возникающих после стимуляции. Клетки с off-центрами посылают импульсы во время темных фаз между послеобразами (по [51] с изменениями)

глазное яблоко, свет постепенно распространится по всей сетчатке, причем вместе с ним появятся движущиеся световые облака и неподвижные яркие точки. Это так называемый монокулярный фосфен давления, вызываемый деформацией сетчатки. Наблюдение его — один из старейших известных экспериментов в сенсорной физиологии. Он был впервые описан еще до Сократа философом и врачом Алкмеоном из Кротона (V в. до н.э.). По-видимому, такие фосфены возникают следующим образом. Деформация глазного яблока растягивает горизонтальные клетки сетчатки, повышая натриевую проводимость их мембраны, что ведет к их деполяризации. За счет контактов между горизонтальными и биполярными клетками оп-биполяры деполяризуются, а off-биполяры гиперполяризуются. В результате этого ганглиозные клетки оп-системы активируются, а off-системы — тормозятся. В соответствии с вышеупомянутым **правилом корреляции** человек видит свет [49].

Временные особенности передачи сигналов в сетчатке

В век фильмов, телевидения и дисплеев временные аспекты зрительного восприятия приобретают особую роль, поскольку все эти изобретения создают воспринимаемые образы путем быстрого чередования вспышек света, т.е. за счет прерывистой стимуляции сетчатки. **Частотой слияния мельканий** (или критической частотой мельканий, КЧМ) называют наименьшую частоту поступления световых стимулов, при которой испытуемый уже не воспринимает их по отдельности, т.е. они сливаются. При *скотопическом* (палочковом) зрении КЧМ равна 22–25 стимулов в секунду, а при *фотопическом* повышается примерно пропорционально логарифму яркости, степени модуляции и стимулируемой площади, достигая 80 стимулов в секунду. Частота слияния мельканий для ганглиозных клеток сетчатки подчиняется тем же закономерностям, что и субъективная КЧМ. Световые стимулы с частотой 5–15 Гц вызывают особенно сильное возбуждение нейронов сетчатки и первичной зрительной коры. Поэтому мелькающий свет может вызвать у некоторых больных эпилепсией судороги [10, 17, 18].

Многие современные источники света (люминесцентные лампы, телевизионные экраны, мониторы компьютеров) испускают прерывистые световые стимулы с частотой 50–120 Гц, которые могут вызвать неустойчивое возбуждение сетчатки, если глаза наблюдателя **одновременно** движутся по источнику света. Особенно неблагоприятна длительная работа с монитором компьютера; в этом случае должно строго выполняться требование появления изображения на экране с частотой выше 100 Гц. Дело в том, что при смещении изображения на сетчатке во время саккад ее прерывистое освещение вызывает кажущееся снижение остроты зрения. Безуспешные попытки системы аккомодации глаз скорректировать этот кажущийся дефект могут привести к головной боли у того, кто смотрит на экран несколько часов подряд.

11.5. Обработка сигналов в центральных отделах зрительной системы

Центральные зрительные пути

Зрительная информация передается в головной мозг по аксонам ганглиозных клеток сетчатки, которые образуют зрительный нерв. У человека последний состоит примерно из 1 млн. волокон — миелинизированных, слабо миелинизированных и немиелинизированных аксонов. Правый и левый зрительные нервы сливаются у основания черепа, образуя **зрительный перекрест** (хиазму) (рис. 11.27). Здесь нервные волокна, идущие от носовых половин сетчаток, пересекаются и переходят на противоположную сторону головы, а волокна от височных половин сетчаток продолжают ипсилатерально, объединяясь с пересекавшимся пучком аксонов

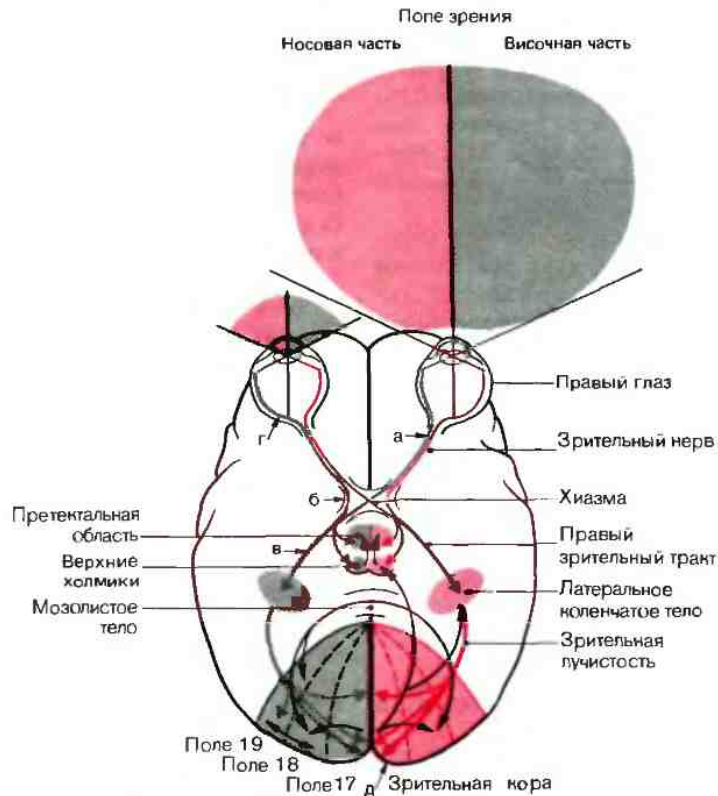


Рис. 11.27. Схема зрительных путей в головном мозгу человека. *Справа* показаны афферентные связи между зрительной корой и подкорковыми структурами. Области зрительной коры левого и правого полушарий соединены друг с другом аксонами, проходящими через мозолистое тело (МТ). Стрелки, отмеченные буквами, указывают на места возможных повреждений, приводящих к выпадениям поля зрения, показанным на рис. 11.35

контралатерального зрительного нерва в **зрительный тракт**. Он ведет к первым центральным станциям зрительного пути — **латеральным коленчатым телам, верхним холмикам четверохолмия, ядру зрительного тракта (ЯЗТ), ядрам вспомогательного зрительного тракта, претектальной области** ствола мозга и **гипоталамусу**. Эти связи выполняют следующие функции.

1. У человека наиболее важны и многочисленны связи сетчатки с **латеральным коленчатым телом**, которое состоит из двух **магноцеллюлярных** (крупноклеточных) и четырех **парвоцеллюлярных** (мелкоклеточных) слоев. **Непересекающиеся** аксоны нислатерального зрительного нерва оканчиваются в трех из этих слоев, а **пересекающиеся** (контралатерального зрительного нерва) — в трех других. Аксоны большинства клеток коленчатого тела проходят через **зрительную лучистость** к нервным клеткам **первичной зрительной коры** (поле 17, или V1, затылочной коры головного мозга). Та в свою очередь соединяется с **вторичной зрительной корой** (поле V2), **третичной зрительной корой** (поля V3, V3а) и с **интегративными зрительными зонами** за-

тылочно-теменной и затылочно-височной коры головного мозга. Последние будут описаны ниже. *Проекция зрительного пути в латеральном коленчатом теле участвует в распознавании объектов, цветовом зрении, восприятии движения и в стереоскопическом восприятии глубины.*

2. Связи между сетчаткой и **гипоталамусом** служат для сопряжения эндогенного **циркадианного ритма сна/бодрствования** со сменой дня и ночи (см. с. 145), а также для участия в управлении эндокринной системой (см. с. 384). За счет связей гипоталамуса с эпифизом сетчатка влияет также на пигментацию кожи.

3. Часть связей между сетчаткой и **претектальной областью** служит для регуляции диаметра зрачка (см. с. 242).

4. Аксоны зрительного нерва оканчиваются на нервных клетках в **претектальных ядрах «вспомогательного зрительного тракта»**. Те соединены с центрами ствола мозга, управляющими взглядом, главным образом **вертикальными и вергентными движениями** глаз.

5. Проекция сетчатки в **верхних холмиках** чет-

верхоходящий служит для управления рефлекторными саккадическими движениями глаз. Аксоны нейронов верхних холмиков идут в глазодвигательные центры ствола мозга и в зрительную часть подушки. Зрительные сигналы, проходящие по этим таламическим зонам, достигают в конечном счете *теменных зрительных ассоциативных зон* (с. 262).

б. Ганглиозные клетки сетчатки, аксоны которых оканчиваются на нейронах *ядра зрительного тракта* (ЯЗТ), относятся преимущественно к специфично реагирующим на движение (оп-оф-нейроны). Нейроны ЯЗТ соединены с вестибулярными ядрами ствола мозга и нижней оливой. По этому пути зрительные сигналы о движении достигают центральной вестибулярной системы и (по оливарно-мозжечковому лазающим волокнам, см. с. 108) мозжечка. Обе проекции используются для глазодвигательной регуляции, особенно для управления горизонтальным ОКН (с. 237). Непрямая проекция сетчатки в вестибулярные ядра служит также для восприятия собственного перемещения в пространстве [6, 17–19, 21, 60].

Ретинотопическая организация зрительного пути

Принцип топологической организации ЦНС, уже знакомый нам по соматосенсорной и двигательной системам (см. с. 216), реализуется и при нейронном отображении сетчатки в мозгу. Аfferентные и многие центральные отделы зрительной системы характеризуются *«ретинотопической» организацией*. Как различные области планеты наносятся на географическую карту, так и окружающий нас мир (его изображение на сетчатке) упорядоченно отображается в корковых зонах зрительной системы в виде пространственного распределения возбужденных нейронов. В отличие от обычной карты с единым масштабом (скажем, 1:100 000, т. е. 1 см изображения соответствует 1 км реального пространства), ретинотопическая проекция сетчатки на центральной зрительной системе *нелинейна: небольшая центральная ямка проецируется на гораздо более обширную область зрительной коры, чем такой же по площади участок с периферии сетчатки*. Однако, если рассматривать не просто эту площадь, а *плотность колбочек или ганглиозных клеток*, которая уменьшается от центральной ямки к периферии, топологическая проекция окажется более или менее линейной. Например, число ганглиозных клеток сетчатки, связанных с одной корковой колонкой нейронов (т. е. набором клеток, расположенных перпендикулярно поверхности мозга) диаметром 1 мм, для всех участков сетчатки примерно одно и то же. Поскольку в центральной ямке плотность ганглиозных клеток выше, проекция этой области занимает сравнительно большую площадь корковой зоны VI [17, 18, 54, 56].

Обработка сигналов в латеральном колленчатом теле (ЛКТ)

Как и ганглиозные клетки сетчатки, большинство нейронов ЛКТ имеют концентрически организованные рецептивные поля. Классификация этих клеток примерно такая же, как в сетчатке. Часть их связана с механизмом усиления одновременного контраста («контрастовые нейроны»), другие передают преимущественно локальные значения света и тени зрительного стимула (*«нейроны темно-светлого»*) или же отличаются цветоспецифичными рецептивными полями. *Парвоцеллюлярные слои ЛКТ* состоят главным образом из клеток последнего типа (см. с. 272), а *магноцеллюлярные* включают нейроны с рецептивными полями, чувствительными к контрасту и движению. Нейроны ЛКТ связаны не только с аксонами зрительного нерва; они образуют также многочисленные синаптические контакты с аксонными окончаниями *клеток ствола мозга*. Считается, что именно через эти «незрительные» синапсы на обработку зрительной информации в ЛКТ влияют *степень бодрствования, пространственно направленное внимание* и связанные с ним *движения глаз*.

Обработка сигналов в первичной зрительной коре (VI, поле 17)

По нескольким аfferентным каналам в первичную зрительную кору (VI) *одновременно* поступает информация о различных свойствах зрительного стимула, например его *цвете, контрасте и движении*. Аксоны зрительной лучистости образуют синапсы главным образом на нервных клетках цитоархитектонических слоев IVa–IVc, хотя некоторые аксонные коллатерали доходят и до нервных клеток других слоев (рис. 11.28). Микроэлектродные записи активности зрительной коры кошек и обезьян показали, что у нейронов «зернистых» слоев IVa, в, с преимущественно *«простые»* рецептивные поля. У них либо концентрическая организация, как в ЛКТ, либо есть параллельно расположенные оп-и оф-зоны (рис. 11.29, А). В области VI приматов обнаружены дополнительные участки, в пределах которых нервные клетки всех слоев содержат большое количество цитохромоксидазы и имеют простые, в основном концентрические рецептивные поля. Эти нейроны очень хорошо реагируют на крупные диффузные световые стимулы и являются преимущественно *цветоспецифичными* (рис. 11.28; см. с. 272: красно-зеленая и сине-желтая системы). Расположенные снаружи от этих богатых цитохромоксидазой «пузырьков» нервные клетки слоев I–III и V особенно хорошо реагируют на контуры определенной ориентации.

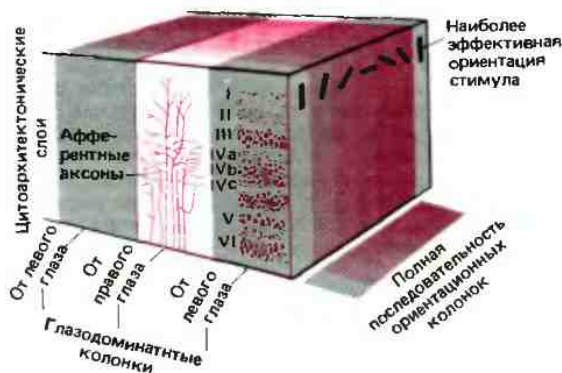


Рис. 11.28. Схема «горизонтальных цитоархитектонических слоев» (I–VI), глазодоминантных и ориентационных колонок зрительной коры (поле 17 = V1) макака-резуса (по [56, 57], схематизировано). В пределах глазодоминантных колонок ориентационные колонки последовательно повторяются (изображена только одна такая последовательность). Между колонками нейронов с рецептивными полями, соответствующими предпочтительной ориентации контура, находятся более крупные области (также в форме колонок) с нейронами, рецептивные поля которых лишены такого предпочтения. Эти нейроны реагируют на диффузные световые стимулы. Одна из их функций – передача цветоспецифичной информации. Их рецептивные поля организованы концентрически

Таким образом, один из принципов функциональной организации зрительной коры – **расположение клеток слоями, параллельными ее поверхности**. Как и в других корковых зонах, здесь наблюдается также второй принцип – **геометрическая организация, перпендикулярная поверхности мозга**. Это можно описать следующим образом.

1. Рецептивные поля нейронов в пределах «корковой колонки» расположены в одной и той же части сетчатки. Нейроны внутри колонки связаны друг с другом **интернейронами**. Рецептивные поля нейронов соседних колонок перекрываются лишь частично.

2. Нейроны в колонке диаметром примерно 1 мм возбуждаются в основном сигналами либо от левого, либо от правого глаза («**глазодоминантные колонки**»). В переходных зонах между соседними глазодоминантными колонками находятся нейроны, которые примерно одинаково активируются сигналами от обоих глаз (**бинокулярная интеграция**).

3. Глазодоминантные колонки подразделяются на несколько «ориентационных» (рис. 11.28). У рецептивных полей всех нейронов в них сходная функциональная «осевая ориентация». Другими словами, лучше всего они отвечают на контуры одной и той же пространственной ориентации. РП нейронов в соседних «ориентационных колонках» обычно раз-

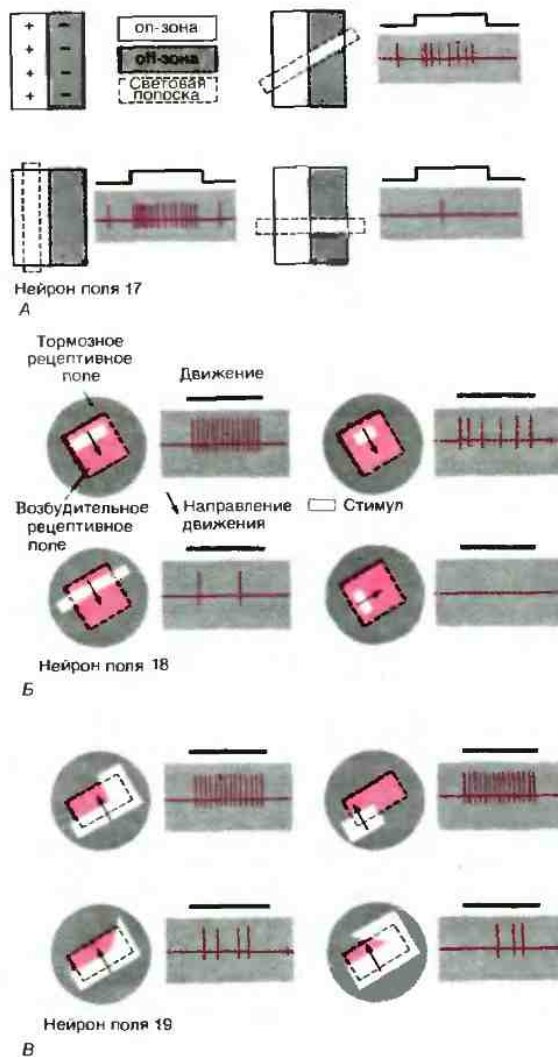


Рис. 11.29. Импульсация одиночных нейронов зрительной коры. А. Нейрон с *простым* рецептивным полем, у которого оп- и off-зоны расположены параллельно. Б. Нейрон со *сложным* рецептивным полем. Его максимальное возбуждение вызывается смещением в РП наклонной полосы света ограниченных размеров. В. Нейрон со *сверхсложным* рецептивным полем. Его максимальное возбуждение вызывается пересечением под прямым углом двух границ между темным и светлым. На всех рисунках стимул показан белым. На Б и В стрелки показывают направление его движения (по данным Hubel, Wiesel, схематизировано)

личаются по предпочтительной ориентации стимула примерно на 30° .

4. В других колонках у рецептивных полей нет нейронов ориентационной специфики; тем не менее, они обычно дают цветоспецифичные ответы [11, 54–57].

Примеры «отбора сигналов» нейронами зрительной коры

Рецептивные поля некоторых нейронов в зонах V1 и V2 затылочной коры организованы не так, как у ганглиозных клеток сетчатки и нейронов ЛКТ. У других корковых нейронов они концентрические и, следовательно, все еще отвечают на диффузные световые стимулы, однако у множества клеток в коре их on- и off-зоны расположены параллельно (рис. 11.29, А). Диффузное освещение всего рецептивного поля обычно вызывает лишь слабое изменение спонтанной активности этих нейронов.

С другой стороны, если на такое рецептивное поле проецируется полоска света с «правильными» ориентацией и положением, наблюдается ярко выраженный ответ (рис. 11.29, А). Если полоска света перпендикулярна данному *оптимальному направлению*, нервная клетка, как правило, не реагирует. Поскольку параллельные on- и off-зоны РП сравнительно просто закартировать, проецируя на сетчатку мелкие световые точки, такие рецептивные поля называют «простыми». Организация on- и off-зон объясняет, почему эти нейроны дают особенно сильные ответы на контуры *определенной ориентации* (рис. 11.29, А).

У других нейронов первичной и вторичной зрительной коры рецептивные поля «сложные». Мелкие точки света, проецируемые на такие РП, обычно не вызывают выраженной активности нейронов, в то время как контуры определенных размеров со специфической ориентацией оказываются наиболее эффективными стимулами, так же как и разрывы контуров и углы (рис. 11.29, Б, В). Та часть РП, в которой «правильный» стимул вызывает активацию, называется **возбудительным рецептивным полем (ВРП)**. Обычно ВРП окружена зоной, в которой светло-темные стимулы вызывают только **торможение (тормозное рецептивное поле, ТРП)**.

Корковые нейроны со сложными рецептивными полями гораздо сильнее активируются не неподвижными, неизменными в течение нескольких секунд, а *движущимися стимулами* или быстрой сменой последних. Нейронная активация также частично зависит от *направления движения* стимула. Чувствительность корковых нейронов к движению и его направлению позволяет нервной системе решать важнейшую задачу: «мозговой образ» неподвижного видимого мира должен сформироваться в короткие периоды фиксации между саккадами, сдвигающими изображение окружающего пространства по сетчатке (с. 237 и далее).

Бинокулярная суммация. Обычно, фиксируя объект окружающего мира двумя глазами, мы видим, что он один. Поэтому неудивительно, что некоторые нейроны зрительной коры возбуждаются сигналами от обоих глаз. В основе бинокулярной интеграции лежат различные нейронные механизмы.

1. Более сильное возбуждение вызывает бинокулярная, а не монокулярная стимуляция (бинокулярная суммация), причем некоторые из таких нейронов активируются только при *одновременном* возбуждении ВРП сетчатки левого и правого глаза. Если оптимальная ориентация контура в ВРП левого и правого глаза несколько различна, *бинокулярная стимуляция* наиболее эффективна, когда контур наклонен под некоторым углом к фронтально-параллельной плоскости и проецируется на рецептивные поля обоих глаз. Следовательно, эти нейроны участвуют в *стереоскопическом восприятии глубины пространства* (с. 266).

2. Некоторые нейроны в зоне V1 возбуждаются при стимуляции одной сетчатки и тормозятся при стимуляции другой (бинокулярное торможение). Данный механизм, обнаруженный даже у ряда нейронов ЛКТ (где бинокулярное торможение передается интернейронами от одного слоя клеток к другому), составляет нейронную основу «соперничества полей зрения». Считается, что бинокулярное торможение играет важную роль при тонкой настройке положений осей глаз, необходимой для бинокулярного зрения.

Зрительные области коры мозга за пределами первичной зрительной коры (экстрастриарная зрительная кора)

Выполненные сравнительно недавно систематические микроэлектродные записи активности коры головного мозга обезьян резусов подтвердили высказывавшуюся ранее гипотезу (основанную на клинических наблюдениях больных с поражениями мозга), согласно которой зона V1 не единственная корковая зрительная область. У обезьян в обработке зрительной информации участвуют также обширные зоны затылочной, затылочно-теменной и височной коры (рис. 11.30). Если у человека **стриарная область (V1)** расположена преимущественно на медиальной поверхности затылочной коры (рис. 11.27, рис. 6.4), то у обезьян она охватывает значительную часть латеральной затылочной поверхности. Вблизи *полулунной борозды* она соприкасается в височном и теменном направлениях с зоной V2 (поле 18). Та в свою очередь ограничена с тех же сторон зрительными зонами V3, V3a и V4. Эти четыре «экстрастриарные» корковые области свидетельствуют о *специализации нейронной обработки сигналов в соответствии с разными качественными компонентами зрения*. Нейроны зоны V2 реагируют преимущественно на *контуры определенной ориентации* и на *разрывы контуров*. Очевидно, эта зона обеспечивает распознавание зрительных образов. У нейронов зоны V4 преимущественно **цветоспецифичные рецептивные поля**. Поражение этой области у человека приводит к *корковому дефициту цветового зрения*. Двустороннее разрушение значительной части «экстрастриарных» зрительных полей вне зоны V1 приводит к *зрительной агнозии*. Больные с такой патологией могут «видеть» объекты, но не способны идентифицировать их по виду, хотя им удается сделать это,

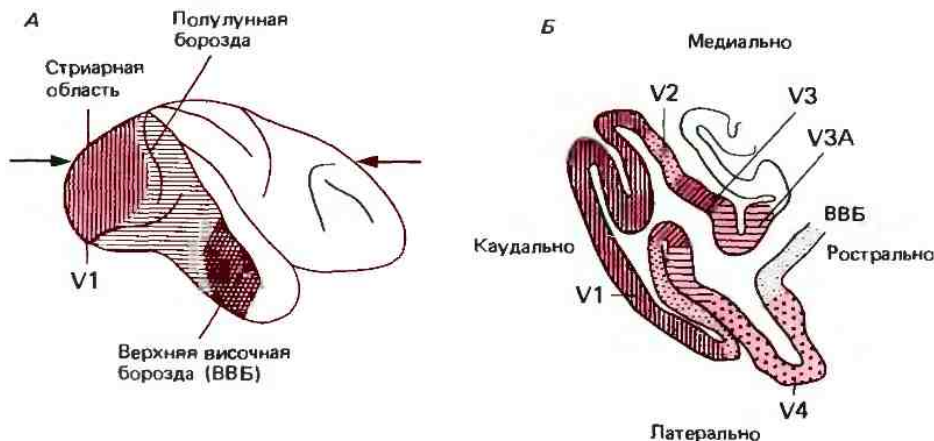


Рис. 11.30. А. Распределение зрительных зон в коре головного мозга макака-резуса. Область V1 (поле 17) занимает значительную часть наружной поверхности затылочной доли. Зона с *горизонтальной штриховкой* включает части зрительных областей V2, V3, V4, MT и MST, выходящие на поверхность. Во всех этих зрительных областях есть упорядоченная проекция сетчатки («ретинотопическое» отображение), отсутствующая в зрительных областях *нижней височной извилины* (заштриховано в клетку). В последней находятся нейроны, отвечающие только на очень сложные зрительные стимулы. Например, в глубине верхней височной борозды вблизи *вершины соответствующей стрелки* есть клетки, реагирующие преимущественно на лица или лицеподобные фигуры. Б. Горизонтальное поперечное сечение затылочной коры макака-резуса на уровне, указанном на А стрелками. Различные корковые области обозначены особыми символами (по [64] с изменениями)

используя другие модальности (например, на осязание). У РП нейронов *зоны V3* и других зрительных интегративных зон, называемых MT и MST (кора вдоль верхней височной борозды), высока чувствительность к движению. Некоторые из этих клеток реагируют только на движение объектов вдоль оси Z, т.е. к наблюдателю или от него. В зонах MT и MST ретинотопическая организация грубая: у многих нейронов здесь РП очень крупные (до 30°). Двустороннее разрушение этой области нарушает зрительное восприятие движения [42–45].

Зрительные интегративные области нижней височной извилины также отличаются грубой ретинотопической организацией. Здесь находятся нейроны, реагирующие только на очень сложные зрительные образы. В некоторых случаях их ответы зависят от процессов визуального научения и текущей мотивации экспериментальных животных.

Зрительная интегративная область, находящаяся у обезьяны глубоко в коре вокруг **верхней височной борозды**, состоит из нервных клеток, которые легче всего активируются изображениями *лиц* или «лицеподобными» стимулами (рис. 11.31). Некоторые из этих «лицеспецифичных» нейронов дают максимальный ответ на лицо в профиле, тогда как другие — на «анфас». К зонам, куда направляются их проекции, относятся части **миндалевидного ядра**, также содержащие популяции лицеспецифичных нейронов. Возможно, что последние, находясь в области, относящейся к лимбической системе (с. 376), оценивают информацию об *эмоциональ-*

ных компонентах выражения лица и движениях его мимических мышц. У человека «лицеспецифичная» зрительная интегративная область расположена на базальной границе между затылочной и височной долями. Её двустороннее поражение (например, при нарушении кровообращения по ветвям *задней мозговой артерии*) вызывает симптомы **прозопагнозии**. Такие больные перестают зрительно различать лица¹⁾ или их выражение, хотя без труда воспринимают другие предметы и могут моментально узнать знакомых им людей по другим признакам, например голосу или характерным движениям [40, 50, 59а].

Движение глаз и активация корковых зрительных нейронов

Как уже упоминалось в начале этой главы, зрительное восприятие тесно связано с движениями глаз и головы, изменяющими направление взгляда. Поэтому несудивительно наличие множества различных соединений между корковыми зрительными областями и глазодвигательными центрами в стволе мозга. Так, сигналы из области V2 идут в верхние холмики четверохолмия, которые управляют контролирующими направление взгляда нейронами в ПМРФ и РФСМ (с. 238). Экстраст-

¹⁾ Речь идет об узнавании знакомых лиц (близких, родственников и т.д.), а не лиц «вообще». Последняя способность при прогнозировании сохраняется. — *Прим. пер.*

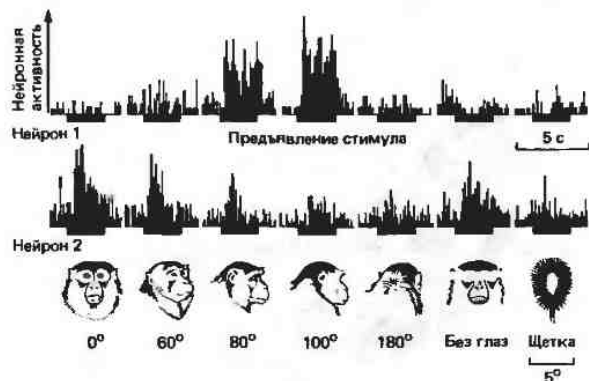


Рис. 11.31. Средняя частота импульсации (ось ординат) двух нейронов «лицеспецифичной» корковой области в глубине верхней височной борозды (см. рис. 11.30). Бодрствующим животным предъявлялись стимулы, показанные в нижнем ряду (2,5 с каждый — красные горизонтальные полоски). Нейрон 1 дает максимальный ответ на стимул угловым размером 5°, соответствующий профилю обезьяны, а нейрон 2 — на лицо «анфас». Если закрыть горизонтальную часть лица на уровне глаз, реакция нейрона 2 меняется незначительно. С другой стороны, предъявление щетки вызывает слабый его ответ (по [40] с изменениями)

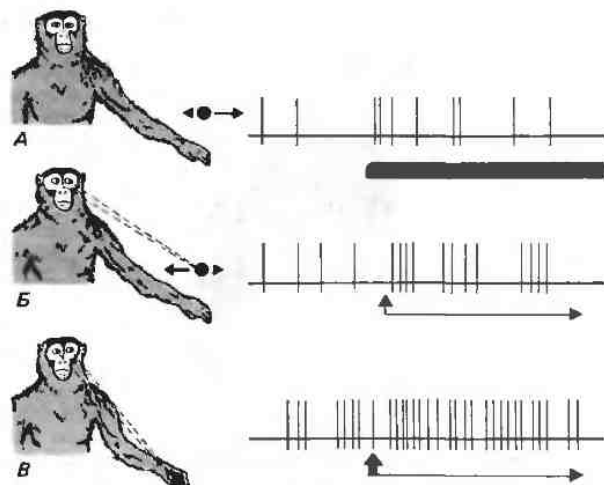


Рис. 11.32. Схема ответа нейрона поля 7 бодрствующего макака-резуса. А. Объект (например, орех) находится в пределах досягаемости и движется; движение возбуждает нейрон (частота его импульсации увеличивается). Б. Животное смотрит на объект; частота импульсации возрастает еще больше. В. Когда животное хватает объект, возбуждение нейрона достигает максимума [47]

риарные зрительные области связаны с префронтальными корковыми зонами, которые отвечают за произвольные движения глаз (поле 8) и за координацию движений кисти и рта. В свою очередь, эти области, подобно полю 7 теменной коры (см. ниже), соединены с глазодвигательными центрами ствола мозга и — обратными связями — с затылочной зрительной корой. Путь из сетчатки через нейроны верхних холмиков (с. 257) важен для афферентной передачи зрительной информации о движении в поле 7. Нейроны верхних холмиков посылают сигналы в подушку таламуса, откуда они идут к экстрастриарным корковым зрительным областям и полю 7 теменной коры. Эти связи также способствуют интеграции движений взгляда и зрительного восприятия.

Нейронное отображение окружающего пространства

Координаты и пространственная организация объектов в окружающем мире кажутся нам неизменными, даже когда их изображения на сетчатке смещаются при активных движениях глаз, головы и тела. Более того, по крайней мере в той части внешнего пространства, которая находится в пределах непосредственной досягаемости, предметы имеют мультимодальные свойства: чашка воспринимается как таковая, когда мы смотрим на нее, когда прикасаемся к ней и когда из нее пьем. Обширные поражения теменной коры головного

мозга человека нарушают восприятие предметов в пространстве или полностью препятствуют ему. Как правило, этот дефицит ограничен контралатеральной месту поражения половиной пространства (одностороннее зрительное игнорирование)¹⁾. Обычно он сопровождается нарушением произвольных движений глаз в контралатеральную сторону. Функцию теменных полей коры изучали с помощью микроэлектродов, вживленных в мозг обезьяны. В поле 7 здесь находятся нейроны, возбуждаемые как зрительными, так и тактильными стимулами. Их активность частично зависит от движений глаз, хотя на нее влияют также интерес и та часть окружающего пространства, на которое животное обращает внимание (рис. 11.32). Очевидно, что в поле 7 отображение окружающего не зависит от ретинотопической проекции. Зрительные области подушки, посылающие сигналы к полю 7, также участвуют в обеспечении этих сложных функций [5, 39, 48, 58, 59].

¹⁾ У правой встречается преимущественно синдром «игнорирования левой половины пространства» при поражениях теменной доли правого полушария. Многие авторы специально выделяют его как показатель поражения именно правого полушария. — Прим. пер.

11.6. Практические и клинические аспекты физиологии зрения

Нейрофизиологические основы восприятия формы

Хороший рисовальщик способен несколькими штрихами передать «суть» сложного объекта, отбросив несущественные детали и выделив главное в структуре изображаемого. Зрительные нейронные сети в коре головного мозга занимают такого же рода «выделение». Нейронные операции, направленные на выявление отдельных признаков — контуров с определенной ориентацией или длиной, разрывов линий или углов контура, — можно рассматривать как первый этап этого процесса. В каждую сеть входит специфический класс нейронов со сложными рецептивными полями; характерному пространственному распределению их возбуждения соответствует тот или иной признак формы стимула. В упрощенном примере на рис. 11.33 это иллюстрируется для стимула в виде буквы «К». Однако пока неизвестно, какие нейронные механизмы интегрируют многочисленные нейронные отображения в зрительной коре, обеспечивая восприятие целостного объекта (в данном случае буквы «К»).

Зрительные иллюзии. Некоторые хорошо известные зрительные иллюзии можно объяснить организацией рецептивных полей корковых нейронов. Например, неспроста рассматривая рис. 11.34, А, мы увидим белый квадрат на темном фоне. Как показывают микроэлектродные записи, в области V2 есть нейроны со сложными рецептивными полями, реагирующие на «кажущиеся контуры». В таком случае весьма вероятно, что восприятие кажущихся контуров на рис. 11.34, А вытекает из организации рецептивных полей этих клеток.

Иллюзия Мюллера — Лайера (рис. 11.34, Б), видимо, также объясняется организацией сложных рецептивных полей корковых нейронов. Как уже говорилось выше, возбуждение некоторых из них определяется углом между двумя контурами, а этот параметр весьма важен для эффективности данной иллюзии. Зрительные иллюзии — особые случаи восприятия формы, помогающие физиологу, изучающему сенсорные системы, понять ход обработки информации в зрительных центрах мозга.

Фигура и фон при восприятии формы. Различные фигуры можно видеть только тогда, когда они выступают из «фона». В определенных условиях разница между фигурой и фоном бывает неоднозначной. Это иллюстрирует рис. 11.34, В. На нем можно различить либо силуэт черного кубка (или подсвечника) на белом фоне, либо два белых улыбающихся друг другу лица в профиль на черном фоне. Одновременно воспринимать обе эти формы невозможно. Если долго смотреть на изображение, фигуры и фон неизбежно будут чередоваться, видимо, из-за процесса адаптации зрительной системы за пределами зоны V1.

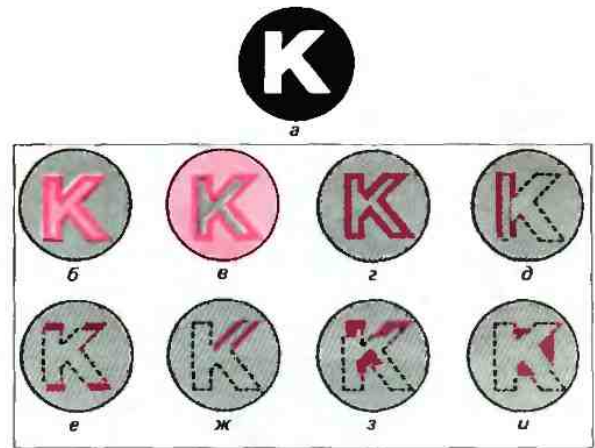


Рис. 11.33. Схема распределения возбуждения, вызываемого светящейся буквой «К» (см. рис. 11.5) в разных нейронных слоях сетчатки и в центральной нервной системе. а. Изображение буквы на сетчатке и пространственное распределение возбуждения в ее рецепторном слое. б, в. Возбуждение на выходе из сетчатки (в слое ганглиозных клеток) (на рис. б-и возбужденные области показаны красным). б. Нейроны с оп-центрами. в. Нейроны с off-центрами. г. Распределение возбуждения в нейронах латерального коллатерального тела и слоя IV зрительной коры (с концентрическими РП). Нейроны активируются контурами буквы. д-и. Возбуждение в разных нейронных слоях и типах клеток первичной, вторичной и третичной зрительной коры. Эти нейроны активируются только контурами определенной ориентации, с определенными углами или разрывами. Данная схема сильно упрощает реальную картину. На самом деле пространственное распределение возбуждения в корковых нейронных слоях отличается от линейного преобразования стимула

То же самое справедливо и в отношении пространственной неоднозначности «куба Неккера» на рис. 11.34, Г. Если смотреть на него некоторое время (одним глазом или обоими), его ориентация покажется изменчивой — ребро «а» оказывается расположенным то спереди, то сзади. Можно произвольно заставить куб Неккера не «перепрыгивать» из одного положения в другое, однако «удержать его на месте» удастся не более чем на несколько секунд.

Постоянство формы и размера. Как правило, мы воспринимаем окружающие предметы неизменными по форме и размеру, хотя на самом деле их угловые размеры и форма изображений на сетчатке непостоянны. Например, велосипедист в поле нашего зрения всегда кажется одинаковым по величине, независимо от расстояния до него. Колеса велосипеда воспринимаются как круглые, хотя на самом деле их изображения на сетчатке могут стать узкими эллипсами. Это явление **постоянства формы и размера** демонстрирует роль опыта в видении окружающего. Он влияет и на восприятие глубины внешнего пространства. Область в пределах нашей непосредственной досягаемости и поблизости от нас, доступная для взаимодействия с окружающими предметами, является «евклидо-

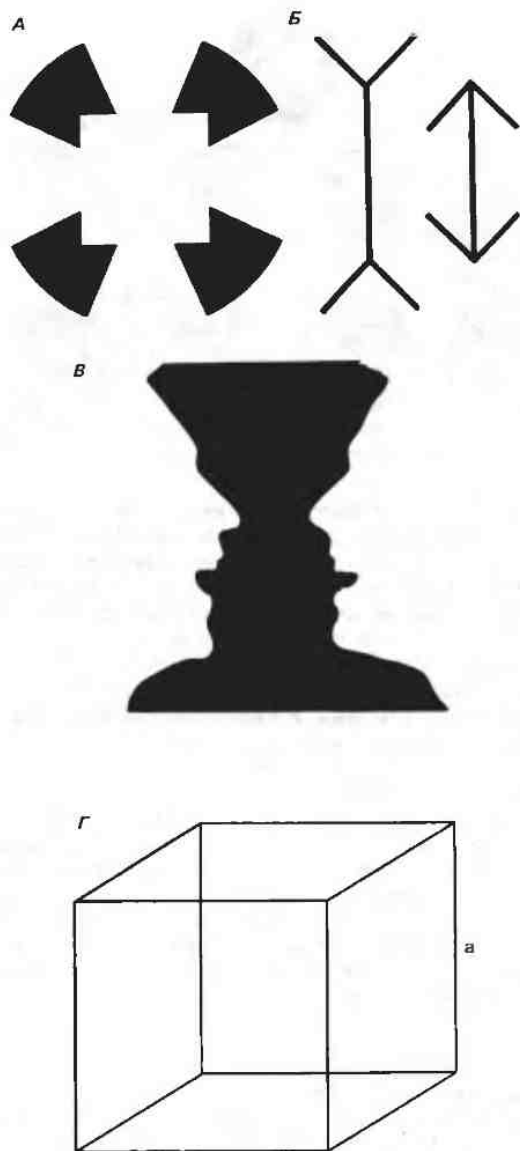


Рис. 11.34. А. Пример зрительного «достраивания» формы (белый квадрат). Б. Иллюзия Мюллера-Лайера: на самом деле длина двух вертикальных линий одинакова. В. Рисунок, демонстрирующий чередование фигуры и фона. Наблюдатель видит либо черный «подсвечник» на белом фоне, либо белые профили двух улыбающихся людей на черном фоне. Г. Куб Неккера. Если смотреть достаточно долго, его пространственные соотношения меняются – задние ребра «перепрыгивают» вперед, а передние – назад. Такие переосмысления восприятия нельзя подавить сознательно.

вой», т.е. равные по длине отрезки в ней воспринимаются одинаковыми по всем направлениям. Однако для более дальнего окружения это не так. Большинство читателей может убедиться в этом на собственном опыте. Если смотреть с высоты 100–150 м вниз, люди и машины там

покажутся игрушечными, однако, если рассматривать такие же объекты на расстоянии 150 м по горизонтали, они сохраняют свой «истинный» размер. Нелинейное искажение дальнего видимого пространства – причина так называемой «луной» иллюзии: луна или солнце кажутся гораздо мельче в зените, чем у горизонта. Говорят, что, если долго работать на высоте, такое неевклидово искажение пространства изменяется. При повреждении теменно-затылочной коры головного мозга может пострадать механизм, контролирующий постоянство воспринимаемого размера. В этом случае предметы могут казаться аномально мелкими (микропсия), слишком крупными (макропсия) или искаженными (дисморфопсия) [9, 12, 13, 30].

Измерение остроты зрения

При обычном положении глаз изображение фиксируемого предмета проецируется в их центральные ямки. В условиях фотопического зрения это место сетчатки соответствует максимальной остроте зрения; к периферии сетчатки она снижается (рис. 11.35). При скотопическом зрении острота зрения максимальна в области, окружающей центральную ямку. Там, где из глаза выходит зрительный нерв, острота зрения нулевая (слепое пятно, рис. 11.4).

При клиническом определении «визуса» (V), т.е. остроты зрения в точке, где она максимальна, пациента обычно просят фиксировать стандартную цель. Наиболее распространенный способ измерения остроты зрения в США и некоторых странах Европы – вычисление отношения Снеллена

$$V = d/D, \quad (11)$$

где d – расстояние, на котором данный стимул различается, а D – расстояние, соответствующее его угловому размеру $1'$. В данном случае символами служат буквы таблицы Снеллена. Ее помещают на стандартном расстоянии от пациента (обычно 6,5 м), а D вычисляют по размеру наименьших букв, которые он может прочитать. Для людей с нормальным зрением D и d одинаковы и отношение Снеллена равно единице.

Еще один способ – определение угловой величины α различного пациентом разрыва в кольце Ландольта (рис. 11.35). В данном случае острота зрения вычисляется по формуле $V = 1/\alpha$ и измеряется в $(\text{угл. мин})^{-1}$. Тогда нормальный визус (различение цели размером $1'$) составляет $1/\text{угл. мин.}$ Если остроту зрения определяют после коррекции с помощью очков аномалий лучепреломления, полученное значение визуса называют *visus con correctione* (*visus c. c.*); визус, измеренный без очков, – *visus sine correctione* (*visus s. c.*) [20, 25, 26].

Определение поля зрения и его дефектов с помощью периметрии

Монокулярное поле зрения представляет собой часть пространства, воспринимаемую неподвижным глазом. Общее поле зрения включает все точки, видимые двумя

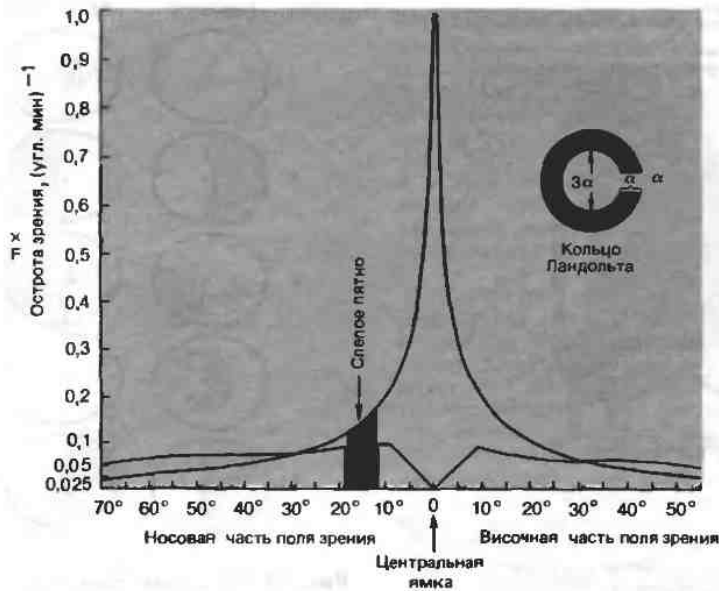


Рис. 11.35. Зависимость остроты зрения (ось ординат) от положения стимула в поле зрения (ось абсцисс). Черная кривая — фотопическое зрение, красная — скотопическое. Острота зрения измерялась с помощью кольца Ландольта (на врезке). Данный рисунок можно использовать для демонстрации наличия слепого пятна. Для этого нужно правым глазом фиксировать крест (буква F) с расстояния примерно 32 см. В этом случае кольцо Ландольта проецируется на область слепого пятна и становится невидимым

неподвижными глазами. В пределах общего поля зрения выделяется область, которую видят два глаза одновременно, — **бинокулярное поле зрения**. С каждой его стороны располагается область, видимая одним глазом, — **монокулярный полумесяц**. Разумеется, за счет движений глаз даже при неподвижной голове человек воспринимает область, превышающую общее поле зрения (поле взгляда).

Дефект поля зрения — это утрата зрительных ощущений в какой-либо его части. Если дефектная зона окружена со всех сторон нормальным полем зрения, она называется **скотомой**. Такие дефекты бывают связаны с поражениями либо сетчатки, либо центральной зрительной системы. Границы нормального или аномального поля зрения и положение скотом картируют с помощью **периметрии** (рис. 11.36, 11.37). Для проведения точной периметрии должны быть строго определены такие параметры, как характер адаптации глаз испытуемого, размер, интенсивность и спектральный состав светового стимула. По характеру дефектов поля зрения врач может установить место поражения зрительных путей (если, конечно, он хорошо знаком с анатомическими взаимоотношениями, рассмотренными на с. 257). При обычных измерениях (взгляд направлен прямо вперед) поле зрения с одной стороны ограничено носом. Чтобы обследовать носовую область поля зрения, испытуемого просят отвести взгляд вбок от стандартного положения. У светоадаптированного человека поле зрения для черно-белых стимулов шире, чем для цветных (рис. 11.36). Функциональная «цветовая слепота» его периферии объясняется слишком малым числом колбочек в этой же части сетчатки [3, 24, 30].

Электрофизиологическое изучение зрительной системы

Работу зрительной системы можно проверить объективными методами — на сетчаточном или центральном уровнях — с помощью электрофизиологических измерений. На с. 250 уже упоминалась регистрация **электроретинограммы**. Другой важный объективный способ проверки афферентной части зрительной системы — запись **зрительных вызванных потенциалов** (ЗрВП) при электроэнцефалографии (ЭЭГ, с. 139) с помощью электродов, помещенных на кожу головы над мозговой коробкой. ЗрВП получают, суммируя реакции на неоднократно предъявляемые стимулы. Вспышка рассеянного света в обширной области дает простой ЗрВП; его волны и латентные периоды зависят от яркости и спектрального состава стимула (рис. 11.38, А). **ЗрВП обрабатываемого узора** измеряют с помощью рисунков в виде черных и белых полос или шахматных клеток, светлые и темные участки которых периодически меняются местами (рис. 11.38, Б). Если же стимулы различной конфигурации сменяют друг друга аperiодически, ЗрВП дает объективную информацию о более сложных процессах обработки информации в ЦНС (рис. 11.38, В, Г). При множественном склерозе — одном из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний — изменяются латентные периоды и амплитуды волн ЗрВП обрабатываемого

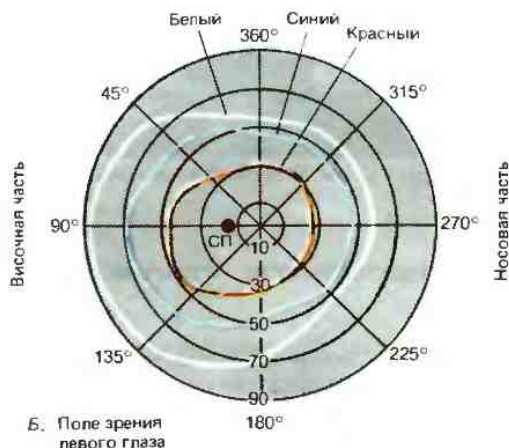
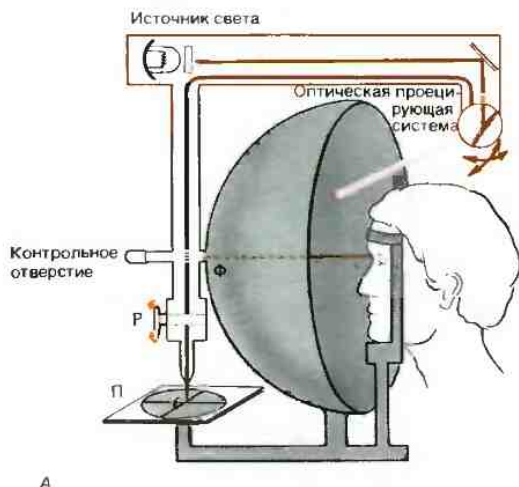


Рис. 11.36. А. Схема аппарата для периметрии. Поле зрения (Б) оценивается монокулярно. Испытуемый располагается перед аппаратом таким образом, что его глаз совпадает с центром полусферы и фиксирует взглядом точку на ее полюсе (Ф). Врач проверяет правильность фиксации через специальное отверстие и перемещает световое пятно по поверхности сферы прибора с помощью проекционной системы, управляемой ручкой Р. Световое пятно может иметь разную величину, яркость и цвет. Как только испытуемый замечает пятно, он подает сигнал, и это положение пятна регистрируется на бумаге, закрепленной на подставке П. Б. Результат определения границ нормального поля зрения для белого, синего и красного стимулов. СП – слепое пятно. Точка фиксации соответствует центру концентрических кругов, обозначающих удаленность стимула от точки фиксации (в угловых градусах)

узора, поскольку при этой патологии обычно повреждаются аксоны зрительного нерва (ретробульбарный неврит). Таким образом, измерения ЗрВП – важный диагностический метод в клинической неврологии и нейроофтальмологии [28].

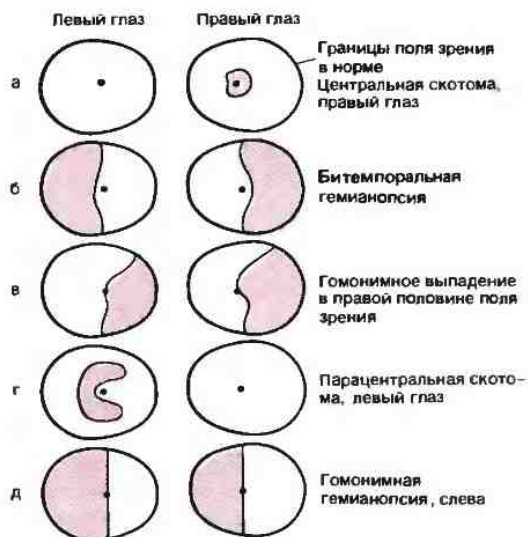


Рис. 11.37. Схема типичных дефектов поля зрения. Возможные пораженные участки: а – сетчатка правого глаза (область центральной ямки) или правый зрительный нерв; б – зрительный перекрест; в – левый зрительный тракт или центральные отделы левого полушария мозга; г – сетчатка левого глаза или левый зрительный нерв; д – правый зрительный тракт или центральные отделы правого полушария мозга. Локализация этих поражений показана на рис. 11.27

Восприятие глубины

В местности с хорошо выраженным рельефом человек с нормальным бинокулярным зрением воспринимает детали ландшафта как расположенные на разных расстояниях от него. При этом он может довольно точно определить относительную удаленность тех или иных объектов. Такое ощущение глубины пространства обусловлено отчасти бинокулярным стереоскопическим зрением. Однако определенную роль здесь играют и *монокулярные механизмы: различия в размерах знакомых предметов, перекрывание деталей, отбрасываемые тени, перспективное укорочение и особенно параллакс, т.е. смещение одних предметов относительно других при движениях головы наблюдателя.* Трехмерное восприятие объектов с помощью **бинокулярной стереоскопии** особенно важно, когда они расположены в зоне непосредственной досягаемости или вблизи нее. Поскольку глаза расположены в разных местах головы, изображения ближних объектов на их сетчатках несколько различны. Это следует из законов геометрической оптики. Чем крупнее предметы и чем ближе они к наблюдателю, тем больше такое **горизонтальное расхождение (диспаратность).**

То, что изображения одного объекта на двух сетчатках различны, легко показать с помощью простого эксперимента. Вытяните руку перед собой и рассматривайте боль-

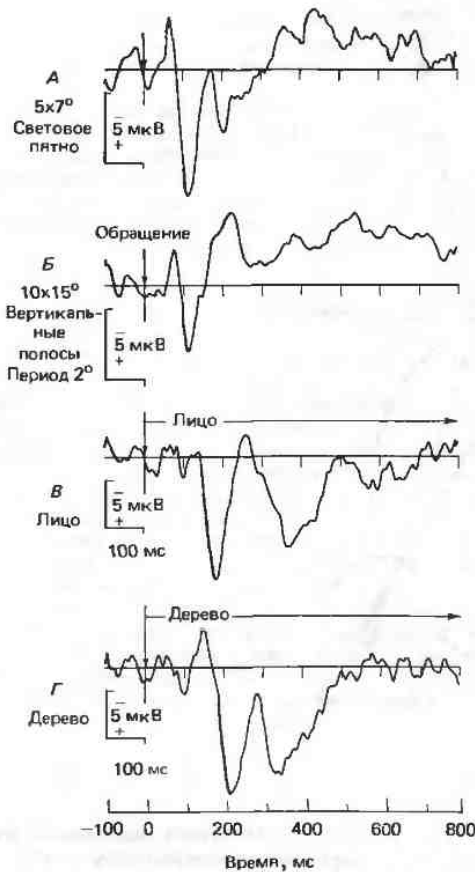


Рис. 11.38. Зрительные вызванные потенциалы, записанные у человека от затылочной области поверхности головы. Каждая кривая – усредненный ответ на 40 стимулов. *А.* Реакция на диффузную вспышку света длительностью 20 мс, освещающую участок бинокулярного поля зрения размером $5 \times 7^\circ$. Простой вызванный потенциал. *Б.* Потенциал обращаемого узора. Испытуемый видит черно-белый узор из вертикальных полос, в котором в момент, указанный стрелкой, белые полосы меняются местами с черными. Средняя яркость стимула не меняется. Его размер $10 \times 15^\circ$, период повторения полос 2° . *В.* Потенциал, вызываемый изменением формы (этот момент указан стрелкой). Изображение лица предъявляется после рисунка дерева или стула. *Г.* В момент, указанный стрелкой, изображение дерева предъявляется после рисунков лица или стула. «Формозависимые» вызванные потенциалы (*В, Г*) различаются ходом волн. Наибольшее различие по напряжению между двумя кривыми наблюдается в момент, соответствующий 220 мс (измерения К. Bötzel, Берлин)

шой палец монокулярно то правым, то левым глазом. При каждой смене глаза создается впечатление, что палец скачком перемещается относительно фона. Другими словами, когда на палец смотрит правый глаз, тот закрывает одни предметы, когда левый – другие. Чем дальше объекты заднего плана от руки, тем больше смещение относительно них пальца. Геометрическая схема возникновения горизонтальной диспаратности показана на рис. 11.39. Когда

оба глаза фиксируют точку на определенном расстоянии, все объекты на окружности, проходящей через узловые точки оптических систем двух глаз и точку фиксации, проецируются на корреспондирующие участки сетчатки. Все объекты внутри или за пределами этой окружности (горизонтального круга) проецируются на некорреспондирующие участки. Если горизонтальная диспаратность (сумма углов α и β на рис. 11.39) достаточно велика, изображение двоится. Пространственное разделение двух изображений при горизонтальной диспаратности можно измерить, используя модель «циклопического глаза».

Горизонтальная диспаратность и бинокулярное слияние. Итак, когда голова наблюдателя находится в обычном положении, изображения объекта, расположенного на конечном расстоянии от глаз, проецируются в разные места их сетчаток. Количественная мера этой разницы – горизонтальная диспаратность. Когда она превышает определенную величину, бинокулярно наблюдаемый трехмерный предмет воспринимается двоющимся. Диапазон расстояний до объекта – от нулевой диспаратности (объект в бесконечности) до предела бинокулярного глубинного зрения, при котором наступает двоение, весьма велик. Это можно объяснить, исходя из величины рецептивных полей бинокулярно активируемых корковых нейронов: размер ВРП таких нейронов в областях V1 и V2 значительно больше, чем пространственное разрешение соответствующего участка сетчатки. У некоторых из корковых нейронов РП на обеих сетчатках точно совпадают. По этой причине они сильнее всего возбуждаются объектами, расположенными в пределах горютера. С другой стороны, РП некоторых бинокулярно активируемых нейронов точно на сетчатках не совпадают. Эти клетки сильнее всего возбуждаются объектом, находящимся на определенном расстоянии от горютера, что приводит к некоторой горизонтальной диспаратности.

Стереоскопическое восприятие глубины важно в некоторых областях медицины, особенно в хирургии, главным образом при микрохирургических операциях с использованием бинокулярного микроскопа. Врачам, не обладающим нормальным бинокулярным зрением, трудно проводить их, поэтому они должны избегать подобной специализации. Стереоскопическое зрение легко проверить, попросив испытуемого посмотреть бинокулярно на два находящихся рядом рисунка, выглядящие для каждого глаза по отдельности как случайные наборы точек. Только те, кто способен бинокулярно коррелировать отдельные точки с соответствующей горизонтальной диспаратностью, воспринимают в данном случае форму и глубину изображений [12, 13, 14, 16, 25].

Зрительное восприятие движения и собственного движения наблюдателя

Восприятие глубины пространства и расстояния за пределами зоны непосредственной досягаемости основано главным образом на параллаксе изображений на сетчатке при перемещении наблюдателя. Если равномерно двигаться вперед, например в автомобиле или при взлете и снижении самолета, смещение изображений на сетчатку будет описываться простым правилом: *чем ближе объект в поле зрения, тем больше его угловая скорость*. Такое кажущееся движение можно имитировать с помощью последовательности изображений, заснятых на пленку или синтезируемых на экране компьютера. Если неподвижно сидящий человек смотрит такой

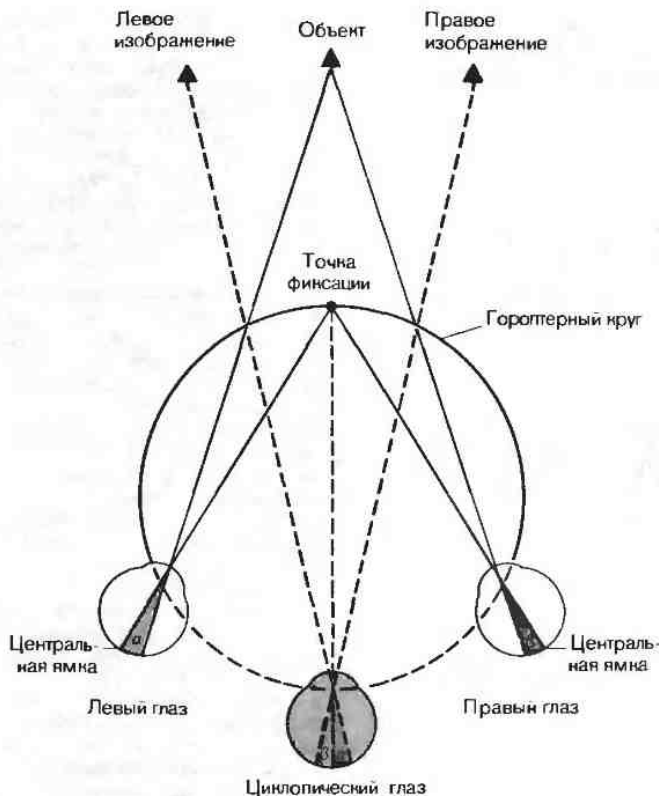


Рис. 11.39. Схема бинокулярного зрения и построения «циклопического глаза». Когда объект расположен снаружи от горютера, его изображение проецируется на участок справа от центральной ямки в левом глазу и слева от нее в правом. В этом случае при бинокулярном зрении формируются его непоресекающиеся двойные изображения. Их положение можно определить, проецируя сетчатку правого и левого глаза на воображаемую сетчатку циклопического глаза

широкоформатный фильм, ему кажется, что он движется навстречу потоку оптических сигналов (**перенос**). Кажущееся собственное движение может иметь линейную или вращательную составляющие (линейный и круговой переносы соответственно). К примерам такого восприятия относятся ощущения, переживаемые на авиационном или автомобильном тренажере, а также при езде на транспорте с постоянной скоростью. Чем реалистичнее воссоздает паралакс последовательность изображений, т.е. чем лучше она имитирует трехмерность зрительно воспринимаемого пространства, тем естественнее воспринимается кажущееся движение. Перенос объясняется наличием связей между сетчаткой и вестибулярными ядрами, а также взаимодействием центральной зрительной системы с вестибулярными зонами коры головного мозга.

Косоглазие

Если при фиксации объект проецируется на центральную ямку только одного глаза, а в другом его

изображение строится в окружающей ее области, возникает косоглазие (*страбизм*). Если оптические оси глаз достаточно сильно при этом расходятся, изображение двойится. Это происходит, например, при параличе мышцы одного глаза, нарушающем координацию его движений со вторым. У таких больных двоение возникает всякий раз, когда требуется выполнить движение глаз, требующее участия пораженной мышцы. Чтобы точно определить, какая мышца парализована, необходимо тщательно описать взаиморасположение двух видимых пациентом изображений (пересекаются или не пересекаются и т.д., рис. 11.39). Такое двоение легко воспроизвести, зафиксировав бинокулярно ближний предмет, а затем немного сместив один глаз пальцем.

Если в раннем детстве бинокулярные движения глаз не скоординированы (врожденное косоглазие), у одного глаза обычно развивается амблиопия: детальная структура зрительных стимулов различима только центральной ямкой одного глаза (не амблиопического). Причина такого нарушения связана не с нарушением работы сетчатки, а с функциональными изменениями зрительной коры; обработка информации, поступающей от амблиопического глаза, на

уровне корковых нейронов ухудшается или полностью прекращается. Амблиопия развивается также у детей, долгое время вынужденных смотреть только одним глазом (например, при птозе, т. е. врожденном опускании верхнего века).

Наиболее частая причина амблиопии при косоглазии у детей — **гиперметропия** (см. с. 244). Самые юные пациенты, чтобы сделать изображение на сетчатке более резким, при аккомодации вынуждены сильно напрягаться (см. с. 243). Однако при рассматривании близких объектов между аккомодацией и конвергенцией существует тесная связь, поэтому глаза дальновзорких детей конвергируют на больший угол, чем требуется на данном расстоянии, и объект оказывается на оптической оси только одного из них. Упомянутый выше выше бинокулярный тормозный механизм (с. 260) подавляет сигналы, идущие в зрительную кору от другого глаза. Если вовремя не скорректировать гиперметропию очками и не вылечить косоглазие, в конечном счете неизбежно возникнет неизлечимая **амблиопия**, поскольку синаптические контакты между корковыми бинокулярными нейронами и афферентами из ЛКТ, связанными с пораженным глазом, станут нефункциональными.

Косоглазие вызывается также **нарушением глазодвигательной координации** в стволе мозга. Результатом опять-таки будет амблиопия. Лечение косоглазия у детей — с помощью очков, специальных упражнений для глаз или хирургическим путем — должно быть проведено до двух-, трехлетнего возраста, поскольку затем «сенситивная фаза» формирования корковых нейронных механизмов бинокулярного зрения завершается и лечение амблиопии обычно становится неэффективным. Последующая корректирующая операция дает лишь косметический эффект.

11.7. Цветовое зрение

Цвет и измерение цвета

Феномен цветового зрения особенно ясно свидетельствует, что восприятие зависит не только от вида стимулов и работы рецепторов, но и от характера обработки информации в нервной системе. В психофизике цветового восприятия выделяют две главные характеристики окраски — ее **хроматические** (красная, оранжевая, синяя и т. д.) и **ахроматические** (от глубокой черной через различные оттенки серой до самой яркой белой) «валентности». В видимом солнечном **спектре** (например, в случае радуги) различные зоны кажутся окрашенными по-разному, давая плавный переход цветовых ощущений — от фиолетового через синий, зеленый, желтый, оранжевый до красного. Однако это не означает, что ощущение цвета определяется только длиной волны λ монохроматического светового стимула. С одной стороны, мы способны воспринимать цветовые оттенки, отсутствующие в солнечном спектре, например **пурпурный** (смешение красного и синего). С другой стороны, все цвета видимого спектра можно получить путем смешения света с другими длинами волн. *Цвета, получаемые путем спектрального смешения, неотличимы от чистых спектральных цветов.*

Феноменологическая структура цветовосприятия описывается законами цветового зрения. «Цветовое

пространство» нормального человека содержит примерно 7 млн. различных валентностей, включая небольшую категорию ахроматических и весьма обширный класс хроматических. Хроматические валентности поверхностной окраски объекта характеризуются тремя феноменологическими качествами: **тоном**, **насыщенностью** и **светлотой**. В случае светящихся цветовых стимулов (например, цветного источника света) «светлота» заменяется на «яркость».

Цветовые тона образуют естественный бесконечный континуум, **цветовой круг** с последовательностью: красный, желтый, зеленый, синий, пурпурный и снова красный (рис. 11.40, А). В идеале тона — это «чистые» цвета. Тон может быть «смешан» с ахроматической валентностью, что дает различные оттенки цвета. Например, чистый красный при смешении с белым дает розовый, а при смешении с черным — коричневый. **Насыщенность** оттенка — это мера относительного содержания в нем хроматических и ахроматических компонентов, а **светлота** определяется положением ахроматического компонента на шкале серого.

Все воспринимаемые цветовые валентности можно представить в виде трехмерного **цветового тела**, в котором относительное положение цветов определимо с метрической точностью или же задается чисто качественно. На рис. 11.40, Б показан один из первых (1810 г.), неметрических, вариантов такой формы представления — **цветовой шар** немецкого художника Филиппа Отто Рунге. Каждой цветовой валентности здесь соответствует определенный участок на поверхности шара или внутри него. Сечение по экватору дает на периферии чистые цвета цветового круга, которые к центру все больше смешиваются с серым. Центр шара занимает нейтральный серый цвет. Вдоль оси, идущей от одного полюса до другого, располагаются все оттенки серого — от белого до глубокого черного. В современных моделях, где восприятие цвета задано метрически, простой шар Рунге деформируется в нешаровидное цветовое тело. Цель создания таких метрических цветовых систем — однозначное **описание** цветовосприятия здоровых людей. Они не дают физиологического **объяснения** цветового зрения. Однако любая физиологическая теория цветового зрения должна объяснять структуру метрического психофизического цветового пространства.

Постоянство цвета. В повседневной жизни важно, чтобы при естественном освещении восприятие цветов поверхностей было относительно независимым от спектрального состава падающего света. Чтобы обеспечить такую независимость, объекты должны освещаться светом, включающим значительный диапазон видимого спектра. Постоянство их цвета связано с восприятием нами преимущественно **спектральной отражательной способности** поверхностей. Она позволяет распознать объекты в естественных условиях при различном освещении. Однако у постоянства цвета есть свои границы. Сравните, например, контраст между коричневым стволом пихты и глубоким зеленым

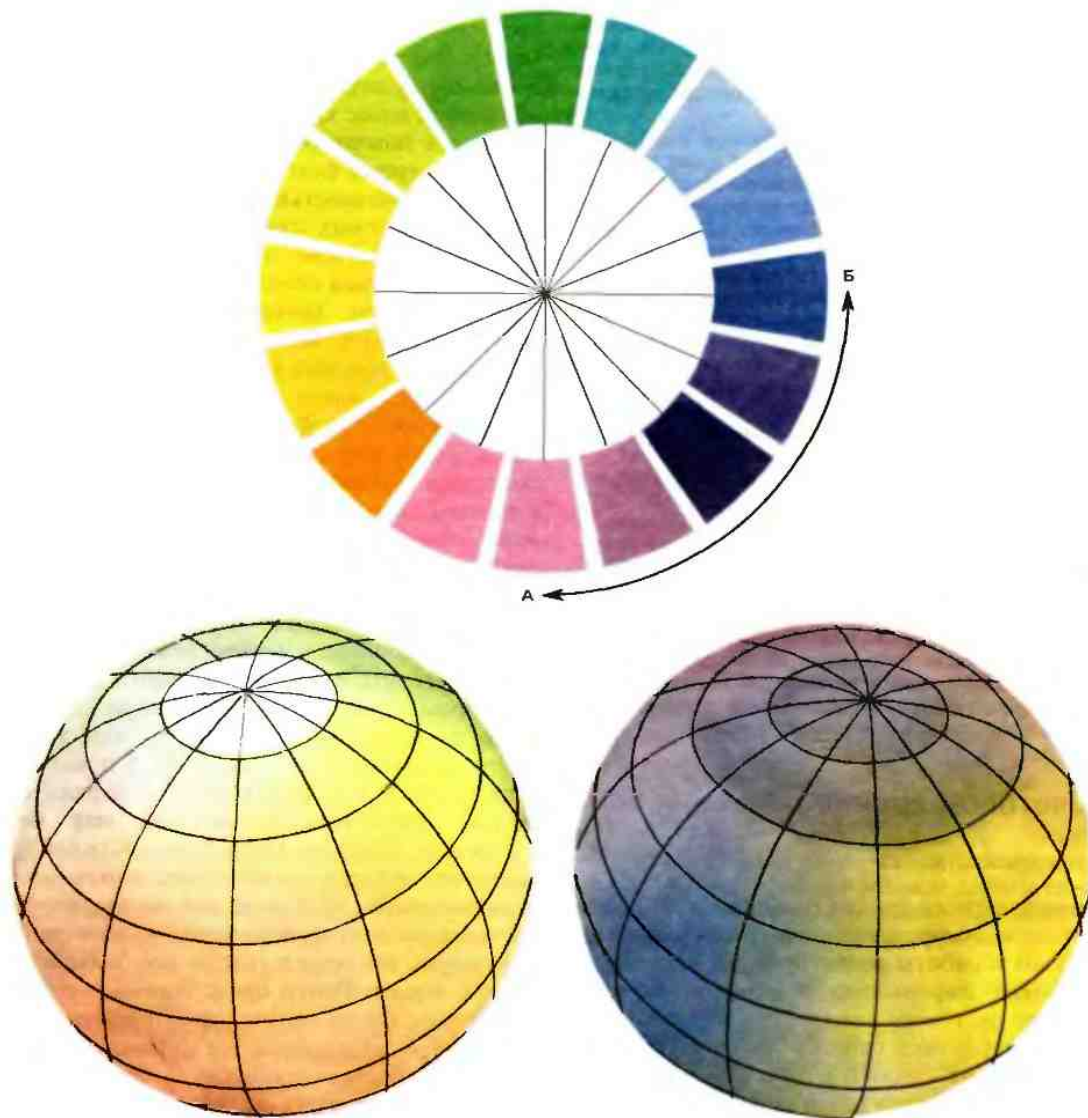


Рис. 11.40. А. Распределение тонов на цветовом круге. Тоны между А и Б (стрелка) не относятся к спектральным, а получаются за счет смешения красного и синего. Б. Цветовой шар Рунге (1810 г.) – неметрическое представление цветового пространства

цветом ес иголок в серый дождливый день с гораздо более сильным цветовым контрастом в случае, когда дерево освещается в летний вечер красноватым светом заходящего солнца. При искусственном освещении, соответствующем только части видимого спектра, цвета тканей кажутся иными, чем при естественном. Это следует помнить, когда покупаешь одежду.

Смешение цветов. Из повседневного опыта мы знаем, что при смешении красок разного тона получится цвет другого тона. Однако последствия смешения красок совершенно отличны от того, что получается при сочтании света из разных частей спектра. При аддитивном смешении цветов свет с

разной длиной волны падает на одну и ту же точку сетчатки (рис. 11.41). Если отдельные источники света монохроматические, аддитивное смешение может дать тон, соответствующий другой части спектра или же несpectralной области между красным и синим (пурпурный). Описание цветовых соотношений в форме цветового тела частично основано на изучении уравнений аддитивного смешения цветов. Эти уравнения используются также в тестах по выявлению дефицита цветового зрения (см. с. 273). Инструмент для проведения таких испытаний называется аномалоскопом. С помощью него можно, например, спросцировать спектральный желтый

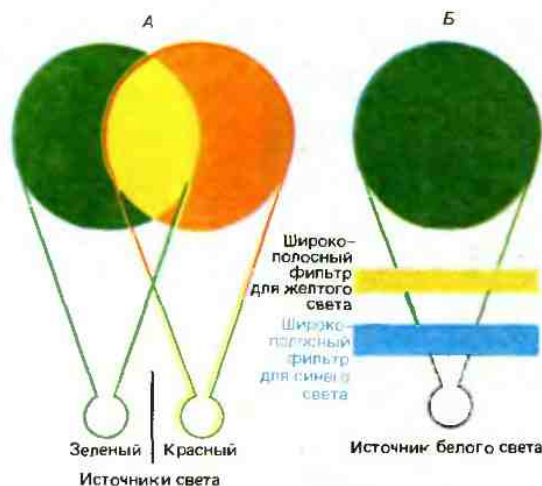


Рис. 11.41. Схема аддитивного (А) и субтрактивного (Б) смешения цветов

($\lambda = 589$ нм) на одну половину круга, а смесь спектральных красного ($\lambda = 671$ нм) и зеленого ($\lambda = 546$ нм) — на другую (рис. 11.41). Задача испытуемого — подобрать соотношение красного и зеленого, чтобы получилась смесь желтого цвета, неотличимая от его спектрального эквивалента. Результат описывается уравнением смешения цветов

$$a(\text{красный}, 671) + b(\text{зеленый}, 546) \cong c(\text{желтый}, 589), \quad (12)$$

где символ $\cong$ означает эквивалентность ощущения и не имеет математического смысла. У людей с нормальным цветовым зрением коэффициент для красной составляющей — примерно 40, а для зеленой — около 33 относительных единиц (если для желтого цвета он равен 100).

Если смешать аддитивно два монохроматических световых стимула, один в диапазоне 430–555 нм, а другой — 492–660 нм, всегда можно получить белый цвет, подобрав соответствующую их пропорцию. Однако смешение монохроматических лучей с длиной волны более 660 и менее 430 нм белого цвета никогда не даст; получатся оттенки пурпурного, отсутствующие в спектре (рис. 11.40, 11.43).

Белый цвет. Для каждого тона на цветовом круге существует другой тон, дающий при аддитивном смешении с ним белый цвет. Константы (весовые коэффициенты a и b) такого уравнения смешения цветов

$$a\{F_1\} + b\{F_2\} \cong c(\text{белый}) \quad (13)$$

зависят от определения белого цвета. Любую пару тонов F_1 и F_2 , удовлетворяющую уравнению (13), называют **дополнительными цветами**.

Субтрактивное смешение цветов отличается от аддитивного тем, что является чисто физическим процессом.

Если белый свет пропустить через два фильтра с широкой полосой пропускания — сначала через синий, а затем через желтый, — получится «смесь» зеленого цвета, поскольку через оба фильтра могут пройти только зеленые световые лучи (рис. 11.41). Художник, смешивая краски, производит субтрактивное смешение цветов, поскольку отдельные гранулы пигментов действуют как широкополосные хроматические фильтры.

Трихроматичность. При нормальном цветовом зрении любой тон (F_4) может быть получен путем аддитивного смешения трех других определенных образом подобранных тонов ($F_1 - F_3$). Это записывается в виде уравнения необходимых и достаточных условий цветоощущения

$$a\{F_1\} + b\{F_2\} + c\{F_3\} \cong d\{F_4\}. \quad (14)$$

Согласно международной конвенции, в качестве главных цветов F_1 , F_2 и F_3 , используемых для построения современных метрических цветовых систем, выбраны спектральные цвета с длинами волн 700 (красный), 546 (зеленый) и 435 (синий) нм. Для получения белого цвета при их аддитивном смешении весовые коэффициенты должны быть связаны соотношением

$$a + b + c = d = 1. \quad (15)$$

Результаты физиологических экспериментов по цветовосприятию, описываемые уравнениями (11)–(14), могут быть геометрически представлены в виде **диаграммы цветности** («цветового треугольника»), приведенной на рис. 11.42. Оттенки серого, присутствующие в **цветовом теле**, здесь опущены, так что трехмерная модель вырождается в двумерную. Согласно этой диаграмме, при смешении двух цветов точка, соответствующая получаемому цвету, лежит на соединяющей их прямой. Чтобы найти пары **дополнительных цветов**, необходимо провести прямую через «белую точку» (Е) [9, 12, 13, 16, 31, 33].

Теории цветового зрения. Ниже описаны две наиболее известные из этих теорий. В свое время между их сторонниками велись жаркие споры, однако сейчас обе можно рассматривать как взаимодополняющие теоретические интерпретации феномена цветового зрения. Каждая из них «правильно» описывает свой уровень афферентной зрительной системы и подтверждается прямыми физиологическими измерениями. Попытка синтеза двух этих конкурирующих теорий была предпринята 80 лет назад Иоганнесом фон Крисом, предложившим свою **зонульную теорию**.

Трехкомпонентная теория, разработанная Юнгом, Максвеллом и Гельмгольцем, постулирует, что три разных типа колбочек при фотопическом зрении работают как **независимые рецепторные системы**. Комбинации получаемых от них сигналов анализируются двумя нейронными системами — восприятия **яркости** и **цвета**. Справедливость этой теории подтверждается закономерностями цветовосприятия на нижнем пределе фотопической чувствительности: в таких условиях различаются только три тона — красный, зеленый и синий. Прямые измерения спектров поглощения фотопигментов одиночных колбочек и записи их рецепторных потенциалов в сетчатке животных с цветовым зрением (см. с. 248 и далее) объективно подтвердили наличие трех типов цветовых рецепторов.

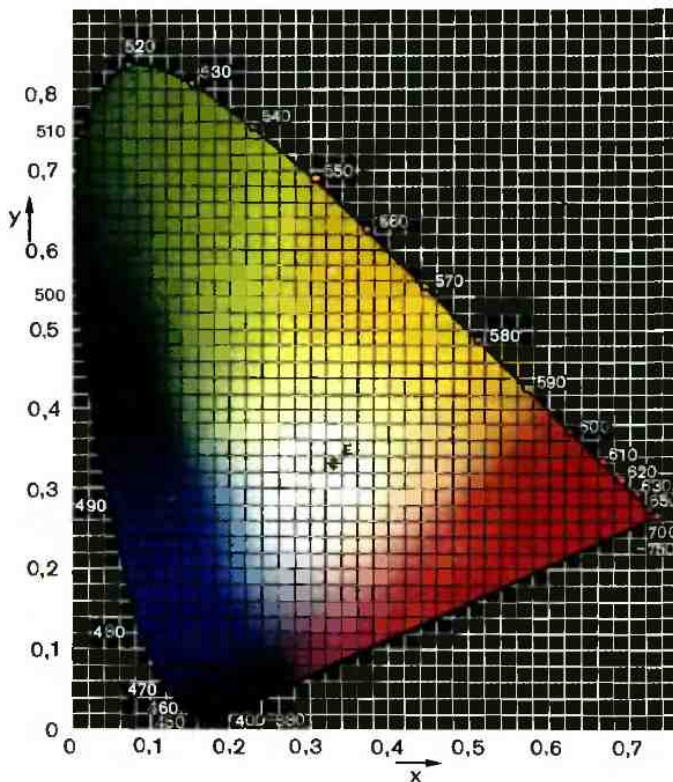


Рис. 11.42. Цветовой треугольник, соответствующий немецкому стандарту DIN 5033. Область белого цвета окружает точку E. В основании треугольника — оттенки пурпурного тона. При аддитивном смешении двух цветов A и B результирующий цвет лежит на линии, соединяющей соответствующие точки. Дополнительные цвета лежат на линиях, проходящих через точку E

Теория оппонентных цветов. Полярное расположение тонов на цветовом круге легло в основу другого подхода к цветовосприятию. Мах и Геринг предположили, что все хроматические валентности обусловлены четырьмя **первичными цветами** (Urfarben) — красным, желтым, зеленым и синим. Согласно Герингу, они связаны попарно двумя физиологическими процессами, у каждого из которых антагонистическая организация — восприятия зелено-красного и желто-синего. Третий оппонентный процесс постулирован для ахроматических дополнительных цветов — белого и черного. Термин «оппонентные цвета» основан на полярной природе цветовосприятия. Другими словами, не может быть «зеленовато-красного» и «синевато-желтого» цветов. Эта теория подтверждается эффектами одновременного и последовательного хроматического контраста. Например, если серый круг окружен ярко-зеленым кольцом, то за счет одновременного цветового контраста он приобретает красноватый оттенок. Если кольцо убрать, наблюдатель увидит красное кольцо, окружающее зеленоватый круг (последовательный хроматический контраст). Теория оппонентных цветов Геринга постулирует наличие антагонистических цветоспецифичных нейронных механизмов. Вероятно, уровень, на котором они действуют, у разных позвоночных неодинаков [5, 8, 9, 12, 13, 16, 31].

Физиологическая основа цветового зрения

Микроспектрофотометрия пигментов колбочек и микроэлектродные измерения мембранного потен-

циала отдельных колбочек у животных с цветовым зрением подтверждают предсказания трехкомпонентной теории: имеются три основные группы рецепторов, различающиеся своими спектрами поглощения (см. рис. 11.15). Антагонистические реакции, постулируемые теорией оппонентных цветов, также обнаружены в сетчатке. Речь идет о спектральных ответах горизонтальных и биполярных клеток, обусловленных пространственным взаимодействием сигналов от колбочек разных типов. Кривые, приведенные на рис. 11.43, A–B, получены при измерении реакции горизонтальных клеток сетчатки рыбы, которая, как показали поведенческие эксперименты, обладает хорошим цветовым зрением. Обнаружено три класса горизонтальных клеток. Один из них под действием света гиперполяризуется независимо от длины волны (*L-min*). Два других демонстрируют **красно-зеленый** и **сине-желтый антагонизм** (рис. 11.43, B, B). Они гиперполяризуются, когда глаз стимулируется монохроматическим светом одной части спектра, и деполяризуются под действием света из другой его части. У млекопитающих с цветовым зрением обнаружена аналогичная цветоспецифичная организация некоторых биполяров с

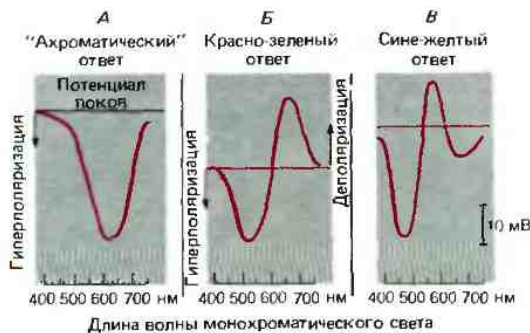


Рис. 11.43. Зависимость мембранного потенциала горизонтальных клеток трех разных типов в сетчатке рыбы от длины волны монохроматического стимула (ось абсцисс). Длина волны стимулов с равной энергией изменялась плавно. *А.* Ответ горизонтальной клетки – гиперполяризация во всех областях спектра. *Б.* Красно-зеленая горизонтальная клетка; зеленый стимул вызывает гиперполяризацию, красный – деполаризацию. *В.* Желто-синяя горизонтальная клетка. На каждом графике черной линией показан уровень мембранного потенциала покоя. Область под этой линией соответствует гиперполяризации, над ней – деполаризации (по Spekreijse, Norton: J. gen. Physiol., 1970, 56 с изменениями)

оп- и off-центрами, некоторых ганглиозных клеток и нейронов ЛКТ. В сетчатке имеются нейроны, активируемые красным и тормозимые зеленым светом в их РП (простые оппонентные клетки). Рис. 11.44 демонстрирует дальнейшее развитие принципа оппонентных цветов применительно к организации рецептивных полей. В данном случае центр и периферия РП дают противоположные ответы на разные цвета (дважды оппонентные клетки). Нейроны данного типа обнаружены в ЛКТ и первичной зрительной коре приматов с цветовым зрением. Пример ответов таких нейронов: если красный свет в центре РП возбуждает их, а зеленый – тормозит, то на периферии РП картина противоположная. Такая двойная оппонентная организация РП объясняет феномен одновременного цветового контраста. Обработка цветоспецифичной информации происходит главным образом в тех участках области V1, где нет клеток с ориентационно-специфичными РП (рис. 11.28). Цветоспецифичные нейроны первичной зрительной коры особенно чувствительны к границам между различно окрашенными областями. Последующая обработка цветовой информации осуществляется главным образом в корковой области V4, куда идут аксоны из V1. Показано, что V4 включает высокоцветоспецифичные нейроны, активируемые стимулами со сравнительно узким диапазоном цветовых тонов. Рецептивные поля некоторых из этих клеток подразделяются на полосы с разной цветовой спецификой, в результате чего наиболее эффективный стимул для них – цветовой

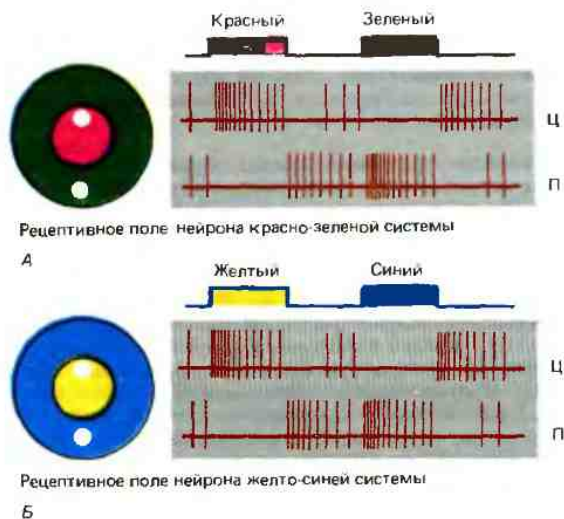


Рис. 11.44. Упрощенная схема пространственной организации двух типов рецептивных полей нейронов млекопитающих с цветовым зрением (либо ганглиозных клеток сетчатки, либо нейронов ЛКТ). *А.* Нейрон красно-зеленой системы. *Б.* Нейрон желто-синей системы. У таких цветоспецифичных РП отмечается антагонизм центра и периферии. Ц – центр РП; П – периферия РП

контраст. Выводы из этих данных по цветоспецифичным реакциям нейронов афферентных и центральных отделов зрительной системы приматов еще обсуждаются, однако в целом намечается следующая картина.

1. Справедливость трехкомпонентной теории на уровне колбочек несомненна.
2. В сетчатке действует простой механизм оппонентных цветов.
3. Стадия цветоспецифичной обработки сигналов нейронами с дважды оппонентным механизмом (рис. 11.44) еще точно не локализована.
4. Весьма вероятно, что в экстрастриарных зрительных областях, особенно в V4, происходит более сложная, чем в простой системе оппонентных цветов, обработка цветовой информации, обеспечивающая относительное постоянство цветовосприятия [8, 13, 16].

Нарушения цветового зрения

Патологические изменения, нарушающие цветовосприятие, могут происходить на уровне зрительных пигментов, обработки сигналов в фоторецепторах, в более центральных отделах нервной системы, а также в самом диоптрическом аппарате глаза. Очень редко такие нарушения связаны с повреждением больших полушарий. При «периферических» расстройствах врожденного характера почти всегда затронуты оба глаза, хотя известны и редкие случаи типичных нарушений цветового зрения лишь одного из них. В последнем случае больной сам способен

описать субъективное восприятие этих аномалий, поскольку может сравнить то, что он видит правым и левым глазом. Различают два главных типа периферического нарушения цветовосприятия – **трихроматический** и **дихроматический**.

Аномалии трихроматического зрения. Самые легкие формы нарушения цветовосприятия обычно наследуются как *рецессивный признак, передаваемый X-хромосомой*, поэтому такими аномалиями гораздо чаще страдают не женщины, а мужчины. Аномальные трихроматы различают меньше цветовых валентностей, чем люди с нормальным зрением. Как и последние, для описания видимых цветов они используют три главные валентности – по уравнению (13), – однако весовые коэффициенты a , b и c у них искажены. Различают три категории аномалий цветовосприятия. **Протаномалы** и **дейтераномалы** не способны различать ненасыщенные красный и зеленый цвета. При тестировании на аномалоскопе протаномалы добавляют в смесь больше, чем в норме, красного, а дейтераномалы – зеленого. В очень редких случаях **tritаномалии** нарушается работа желто-синей системы.

Дихроматы. Большинство форм дихроматопсии также передается по наследству как *рецессивные признаки, связанные с X-хромосомой*. Дихроматы могут подбирать все тона, которые видят, с помощью только двух спектральных цветов (по аналогии с уравнением 13), поэтому по сравнению с трихроматами число различаемых ими цветовых валентностей гораздо меньше. У протанопов и дейтеранопов нарушена красно-зеленая система, предположительно из-за недостатка как пигментов в красных и зеленых колбочках, так и связей между нейронами сетчатки. Максимум кривой фотопической спектральной яркости у протанопов примерно **520 нм**, а у дейтеранопов – **580 нм**. Протаномы путают некоторые красные тона с черным, темно-серым и коричневым, а в некоторых случаях, подобно дейтеранопам, – с зеленым. Для них часть солнечного спектра в интервале между 480 и 490 нм выглядит ахроматической. Для дейтеранопов этот диапазон составляет 495–500 нм. Очень редко встречающиеся тританомы путают желтый и синий цвета. Сине-фиолетовый участок спектра кажется им переходом от серого к черному; область между 565 и 575 для них также ахроматическая. Как правило, и у дихроматов, и у аномальных трихроматов скотопическое зрение остается нормальным.

Корковые нарушения цветового зрения. Обширное поражение экстрастриарной зрительной коры (зона V4) может также привести к нарушению цветовосприятия. Такие больные неправильно классифицируют цветные карточки, т. е., по-видимому, затронута его категориальная организация. Подобные корковые нарушения нужно отличать от затрудненного называния цветов (**цветовая аномия**) у больных с патологиями угловой и огняющей извилин левого полушария.

Полная цветовая слепота. Менее 0,01% всех людей являются полностью цветослепыми. Эти **монохроматы** видят окружающий мир черно-белым, т. е. различают лишь оттенки серого цвета. У них обычно нарушена световая адаптация в фотопических условиях. Их глаза легко ослепляются даже относительно несильным светом, поэтому они очень плохо различают форму при дневном освещении, что приводит к **фотофобии**. Даже в обычный день они носят темные солнцезащитные очки. Их острота зрения в области центральной ямки снижена до менее $0,1$ (угл. мин) $^{-1}$. При гистологических исследова-

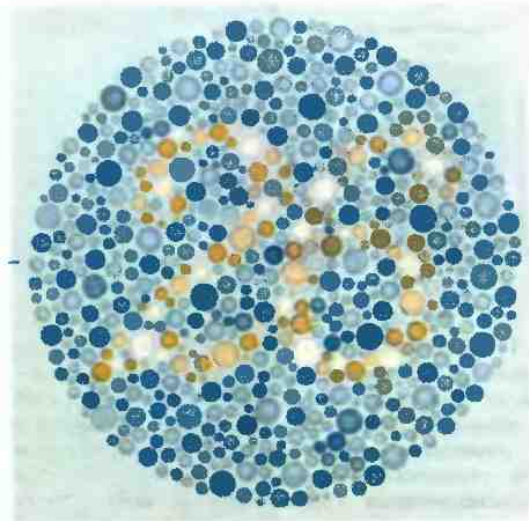


Рис. 11.45. Пример рисунка из набора «псевдоизохроматических» таблиц Исихары. Испытуемый с нормальным цветовым зрением видит число «26», протаноп – цифру «6», дейтераноп – цифру «2»

ований сетчатки монохроматов никаких изменений обычно не находят. Поскольку кривая спектральной яркости в скотопических условиях у них нормальна (рис. 11.4), считается, что в их колбочках в качестве зрительного пигмента содержится родопсин. Об этом же свидетельствуют и их кривые темновой адаптации (рис. 11.24).

Нарушения палочковой системы. Люди с аномальной палочковой системой воспринимают цвета нормально, однако их способность к темновой адаптации сильно ограничена. Причиной такой «куриной слепоты» (**никталопии**) может быть недостаток в пище витамина A_1 , предшественника ретиналя (см. с. 248).

Диагностика нарушений цветового зрения. Поскольку нарушения цветового зрения передаются по наследству как признаки, сцепленные с X-хромосомой, они гораздо чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Примерно 0,9% мужчин – протаномалы, 1,1% – протаномы, 3–4% – дейтераномалы и 1,5% – дейтераномы. Тританомалия и тританопия крайне редки. Дейтераномальны примерно 0,3% женщин, протаномальны 0,005%.

Поскольку нормальное цветовое зрение необходимо для целого ряда профессий (например, летчиков, машинистов, дизайнеров), у всех детей следует проверять его состояние до того, как они выберут работу и начнут ей обучаться. В одном из простейших тестов такого рода используются «псевдоизохроматические» таблицы Исихары (рис. 11.45). На них изображены пятна разного размера и цвета, расположенные так, что образуют буквы или циф-

ры, причем у пятен разного цвета одинаковые уровни светлоты. Лица с нарушенным цветовым зрением не способны видеть некоторые символы; это зависит от цвета образующих их пятен. Используя различные комбинации тонов, с помощью таблиц Исихары можно достаточно надежно определить вид нарушения. Для точной диагностики применяют тесты на смешение цветов, основанные на уравнениях (12)–(14).

11.8. Литература

Учебники и руководства

1. Baker R., Berthoz A. (eds.). Control of gaze by brain stem neurons, Amsterdam–New York, Elsevier, 1977.
2. Bing R., Brückner R. Gehirn und Auge. Grundriss der Ophthalmologie, 3rd Ed. Basel, Schwabe, 1954.
3. Cajal R.S. Die Retina der Wirbeltiere, Wiesbaden, Bergmann, 1894.
4. Dartnall H. J. A. (ed.). Photochemistry of vision. Handbook of Sensory Physiology, Bd. VII/1, Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1972.
5. Dawson V. The Eye. 4 vols. London, Academic Press, 1962.
6. Dichgans J., Buzzi E. (eds.). Cerebral control of eye movements and motion perception. Basel, Karger, 1972.
7. Drujan B. D. S., Laufer M. (eds.). The S-potentials, New York, Liss, 1982.
8. Fuortner M. G. F. (eds.). Physiology of photoreceptor organs. Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/2, Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1972.
9. Graham C. H. (ed.). Vision and visual reception. New York–London, Sidney, J. Wiley, 1965.
10. Granit R. Receptors and sensory perception. New Haven, Yale University Press, 1955.
11. Grüsser O.-J., Klinke R. (eds.). Zeichnerkennung durch biologische und technische Systeme. Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1971.
12. Helmholtz H. von: Handbuch der Physiologischen Optik, 2nd Ed. Hamburg, Leipzig, L. Voss, 1896.
13. Hering E. Grundzüge der Lehre vom Lichtsinn, Berlin, Springer, 1920.
14. Hofmann F. B. Die Lehre vom Raumsinn des Auges (1920). Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1970 (Reprint).
15. Hyvärinen J. The parietal cortex of monkey and man. Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1982.
16. Jameson D., Hurvich L. M. (eds.). Visual Psychophysics. Handbook of Sensory Psychology, Vol. VII/4, Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1972.
17. Jung R. (ed.). Central processing of visual information A. Integrative function and comparative data. Handbook of Sensory Psychology, Vol. VII/3A, Berlin–Heidelberg, New York, Springer, 1973.
18. Jung R. (ed.). Central processing of visual information. B. Visual centers in the brain. Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/3B, Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1973.
19. Kommerell G. (ed.). Augenbewegungsstörungen. Neurophysiologie und Klinik. München. J. F. Bergmann, 1978.
20. Landolt E. Die Untersuchung der Refraction und der Akkommodation. In: Graefe-Saemisch's Handbuch der gesamten Augenheilkunde, 3rd Ed., Untersuchungsmethoden, Vol. I, Berlin, Springer, 1930.
21. Lennerstrand G., Bach-Y-Rita P. Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications. Oxford, Pergamon Press, 1975.
22. Linksz A. Physiology of the eye. Vol. I, Optics. Vol. II, Vision, New York, Gruner und Stratton, 1950–1952.

23. Mütze K., Nehrling B., Reutter J. Brillenglasbestimmung. Zürich Verlag für Augenheilkunde und Optik, 1972.
24. Polyak S. The vertebrate visual system, Chicago, University of Chicago Press, 1957.
25. Schober H. Das Sehen, Vol. 2, 2nd Ed. Leipzig-Fachbuchverlag, 1958.
26. Siebeck R. Optik des menschlichen Auges, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer, 1960.
27. Spiegel I. M. (ed.). Readings in the study of visually perceived movement, New York, Harper and Row, 1965.
28. Stöhr M., Dichgans J., Diener H. C., Büttner U. W. Evozierte Potentiale, Berlin Heidelberg New York, Springer, 1982.
29. Walls G. L. The vertebrate eye and its adaptive radiation, New York, London, Hafner, 1963.
30. Walsh F. B., Hoyt W. F. Clinical neuroophthalmology, 3rd Ed. Baltimore, William & Wilkins, 1969.
31. Wright W. D. The measurement of colour, 3rd Ed. London, Hilger und Watts, 1964.
32. Yarbus A. I. Eye movements and vision. New York, Plenum Press, 1967.
33. Zrenner E. Neurophysiological aspects of colour vision in primates, Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1983.

Оригинальные статьи и обзоры

34. Altman J. New visions in photoreception, Nature, **313**, 264–265 (1985).
35. Baumgartner G., Hakas P. Die Neurophysiologie des simultanen Helligkeitskontrastes, Pflüg. Arch. ges. Physiol., **274**, 489 (1962).
36. Baylor D. A., Fuortes M. G. F. Electrical responses of single cones in the retina of the turtle. J. Physiol. (Lond.), **207**, 77 (1970).
37. Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. Exp. Eye Res., **12**, 275 (1971).
38. Boycott B. B., Wässle H. The morphological types of ganglion cells of the domestic cats' retina. J. Physiol. (Lond.), **240**, 397 (1974).
39. Collewijn H. M., Curio G., Grüsser O.-J. Spatially selective visual attention and generation of eye pursuit movement. Experiments with Sigma movement, Human Neurobiology, **1**, 129 (1982).
40. Desimone R., Albright T. D., Gross C., Bruce C. Stimulus selective properties of inferior temporal neurons in the macaque, J. Neurosciences, **4**, 2051 (1984).
41. Die G. van, Collewijn H. Optokinetic nystagmus in man. Role of central and peripheral retina and occurrence of asymmetries, Human Neurobiol., **1**, 111 (1982).
42. Essen D. C. van. Visual areas of the mammalian cerebral cortex. Ann. Rev. Neurosciences, **2**, 227 (1979).
43. Essen D. C. van, Mounsell J. H. R., Bixby J. L. The middle temporal visual area in the macaque: myeloarchitecture connections, functional properties and topographic organization, J. Comp. Neurol., **199**, 293 (1981).
44. Essen D. C. van, Newsome W. T., Bixby J. L. The pattern of intrahemispheric connections and its relationship to extrastriate visual areas in the macaque monkey, J. Neurosciences, **2**, 265 (1982).
45. Essen D. C. van, Zeki S. M. The topographic organization of Rhesus monkey prestriate cortex, J. Physiol., **277**, 193 (1978).
46. Fesenko E. E., Kolesnikov S. S., Lybarsky A. I. Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment, Nature, **313**, 310 (1985).
47. Grüsser O.-J. Grundlagen der neuronalen Informationsverarbeitung in den Sinnesorganen und im Gehirn. Informatik-Fachberichte Bd. 16, 234. Berlin–Heidelberg–New York, Springer, 1978.
48. Grüsser O.-J. Multimodal structure of the extrapersonal space. In: Hein A., Jeannerod M. Spatially oriented behavi-

- our. New York-Berlin-Heidelberg-Tokyo, Springer, 1982, p. 328.
49. Grüsser O.-J. Die funktionelle Organisation der Säugetier-netzhaut - physiologische und pathophysiologische Aspekte, Fortschr. Ophthalmol., **80**, 502 (1983).
 50. Grüsser O.-J. Face recognition within the region of neuro-biology and beyond it, Human Neurobiol., **3**, 183 (1984).
 51. Grüsser O.-J., Grüsser-Cornehl U. Periodische Aktivierungsphasen visueller Neurone nach kurzen Lichtreizen verschiedener Dauer. Pflüg. Arch. ges. Physiol., **275**, 292 (1962).
 52. Grüsser O.-J., Grüsser-Cornehl U. Neurophysiologie des Bewegungssehens. Bewegungsempfindliche und richtungs-spezifische Neurone im visuellen System. Ergebn., Physiol., **61**, 178 (1969).
 53. Hagins W. A., Penn R. D., Yoshikami S. Dark current and photocurrent in retinal rods. Biophys. J., **10**, 380 (1970).
 - 53a. Henn V., Büttner-Ennever J. A., Hepp K. The primate oculomotor system I and II, Human Neurobiol., **1**, 77 and 87 (1982).
 54. Hubel D. H., Wiesel T. N. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex, J. Physiol. (Lond.), **195**, 215 (1968).
 55. Hubel D. H., Wiesel T. N. Cell sensitive to binocular depth in area 18 of the macaque monkey cortex, Nature, **225**, 41 (1970).
 56. Hubel D. H., Wiesel T. N. Functional architecture of macaque visual cortex, Proc. Roy. Soc. (Lond.) B, **198**, 1 (1977).
 - 56a. Lamb T. D. Transduction in vertebrate photoreceptors: the roles of cyclic GMP and calcium, Trends in Neurosciences, **9**, 224 (1986).
 57. Livingston M. S., Hubel D. H. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex, J. Neurosci., **4**, 309 (1984).
 58. Lynch J. C. The functional organization of posterior parietal association cortex. Behavior and Brain Science, **3**, 485 (1980).
 59. Lynch J. C., Mountcastle V. B., Talbot W. H., Yin T. C. T. Parietal lobe mechanisms for directed visual attention, J. Neurophysiol., **40**, 362 (1977).
 - 59a. Perett D. I., Rolls E. T., Kaan W. Visual neurons responsive to faces in the monkey temporal cortex. Exp. Brain Res., **47**, 329 (1982).
 60. Schiller P. H. The role of the monkey superior colliculi in eye movement and vision. Invest. Ophthalm., **11**, 451 (1972).
 61. Tomita T. Electrical activity of vertebrate photoreceptors. Quart. Rev. Biophys., **3**, 179 (1970).
 62. Wild H. M., Butler S. R., Carden Kulikowski J. J. Primate cortical area V4 important for colour constancy but not wavelength discrimination, Nature, **313**, 133 (1985).
 63. Wurtz R. H., Goldberg M. E. The primate superior colliculus and the shift of visual attention. Invest. Ophthalm., **11**, 441 (1972).
 64. Zeki S. M. Functional specialization in the visual cortex of Rhesus monkey, Nature, **274**, 423 (1978).
 65. Zeki S. M. Uniformity and diversity of structure and function in Rhesus monkey prestriate visual cortex, J. Physiol. (Lond.), **277**, 273 (1978).

Глава 12

ФИЗИОЛОГИЯ ЧУВСТВА РАВНОВЕСИЯ, СЛУХА И РЕЧИ

Р. Клинке

Данная глава посвящена физиологии двух физиогенетически родственных сенсорных органов – **слуха** и **равновесия**. Они не только тесно связаны анатомически, располагаясь рядом в каменистой кости и образуя **внутреннее ухо**, но и произошли в ходе эволюции из одной структуры. Поскольку важнейшее для человека средство общения – **речь** – опосредовано органом слуха, **физиология речи** также рассмотрена в данной главе.

Речь требует пальчия слуха. Кроме того, словесное общение – важнейшее средство обучения, поэтому глухота или даже лишь недостаток слуха представляют собой наиболее серьезную угрозу для умственного развития ребенка. Сравнительно-физиологические исследования показали, что глухота сказывается на нем сильнее, чем слепота. Следовательно, слух – важнейшее для человека чувство.

12.1. Физиология чувства равновесия

Физиология периферического сенсорного аппарата

Вводные анатомические комментарии. Вестибулярный орган – одна из составных частей **перепончатого лабиринта**, образующего внутреннее ухо; другая его составляющая – орган слуха (рис. 12.1). Перепончатый лабиринт заполнен жидкостью, **эндолимфой**, и погружен в другую, называемую **перилимфой** (их состав приведен на с. 285). Вестибулярный орган состоит из двух морфологических субъединиц – **отолитового аппарата** (*macula utriculi* и *macula sacculi*) и **полукружных каналов** (*передний* и *задний вертикальные* и *горизонтальный канал*). В области макул (пятен) и в полукружных каналах вблизи от ампул расположен содержащий рецепторы сенсорный эпителий, который покрыт желеобразной массой, образованной в основном **мукополисахаридами**. В отолитовом аппарате эта масса как бы подушкой покрывает сенсорные клетки и содержит отложения карбоната кальция в форме крошечных **кристаллов кальцита** (отолитов). Благодаря наличию этих «каменистых» включений она носит название **отолитовой¹⁾ мембраны**. В полукружных каналах желеобразная масса больше напоминает

мембранную перегородку. Эта структура, **купула**, кристаллов не содержит.

Рецепторы и адекватный стимул. В сенсорном эпителии макул и полукружных каналов находятся два морфологически различных типа рецепторных клеток [8], которые, очевидно, существенно не различаются своими физиологическими свойствами.

Оба типа клеток несут на свободной поверхности субмикроскопические волоски (**реснички**), поэтому называются **волосковыми** (рис. 12.2). С помощью электронного микроскопа можно различить **стереоцилии** (по 60–80 на каждой рецепторной клетке) и **киноцилии** (по одной). Рецепторы – это вторичные сенсорные клетки, т.е. они не несут собственных нервных отростков, а иннервируются афферентными волокнами нейронов **вестибулярного ганглия**, образующими вестибулярный нерв. На рецепторных клетках оканчиваются также эфферентные волокна. Афференты передают в ЦНС информацию об уровне возбуждения рецепторов, а эфференты изменяют чувствительность последних, однако значение этого влияния до сих пор не совсем ясно [37].

Регистрация активности одиночных афферентных волокон вестибулярного нерва показала их

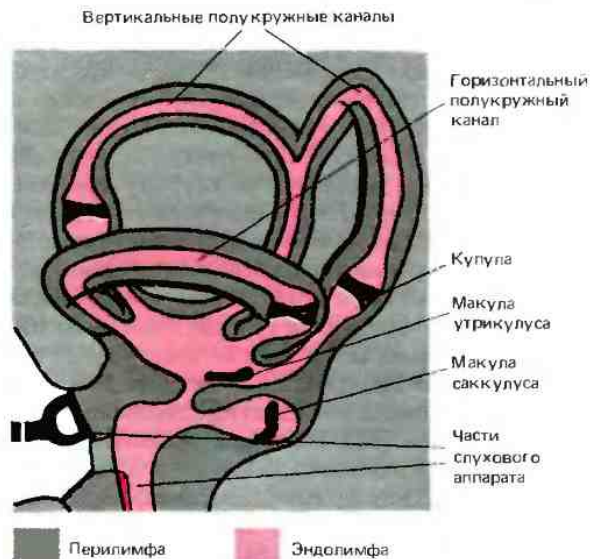


Рис. 12.1. Схема вестибулярного лабиринта. Его лимфатические пространства сообщаются с улитковыми

¹⁾ Буквальный перевод греческого термина «*otolithus*» – «ушной камень». – Прим. ред.

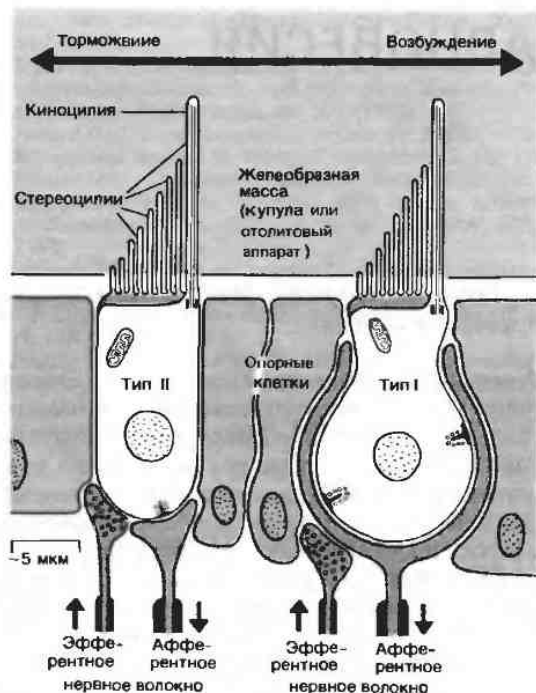


Рис. 12.2. Схема двух рецепторных клеток сенсорного эпителия вестибулярного органа и их нервных волокон. При наклоне пучка ресничек в сторону киноцилии частота импульсации в афферентном нервном волокне повышается, а при наклоне в противоположную сторону — снижается

относительно высокую регулярную **активность покоя**, т.е. импульсацию и в отсутствие внешних стимулов. Если желеобразную массу экспериментально сдвигать относительно сенсорного эпителия, такая активность увеличивается или уменьшается в зависимости от направления смещения. Эти изменения происходят следующим образом. Поскольку реснички погружены в желеобразную массу, при движении последней они отклоняются. Сдвиг их пучка и служит адекватным стимулом для рецептора. Когда он направлен в сторону киноцилии (рис. 12.2), активируется соответствующее афферентное волокно: скорость его импульсации возрастает. При сдвиге в противоположном направлении частота импульсов снижается [8]. Сдвиг в направлении, перпендикулярном данной оси, активности не изменяет. Информация передается из рецепторной клетки в окончание афферентного нерва за счет рецепторного потенциала и неидентифицированного пока нейромедиатора [38]. Наиболее существенно здесь то, что *сдвиг* (изгибание) ресничек — это адекватный стимул для вестибулярных рецепторов, увеличивающий или уменьшающий (в зависимости от своего направления) активность афферентного нерва. Таким образом, наблюдается морфологическая (по расположению ресничек) и функциональная (по ха-

рактеру воздействия на активность) **ориентация** рецепторной клетки.

Естественные стимулы для макул. Как уже говорилось, реснички рецепторных клеток погружены в отолитовую мембрану. У последней за счет присутствия кристаллов кальцита плотность (приблизительно 2,2) существенно выше, чем у эндолимфы (около 1), заполняющей остальную внутреннюю полость саккулуса (сферического мешочка) и утрикулуса (эллиптического мешочка, маточки). Значит, вследствие повсеместно присутствующего гравитационного ускорения всякий раз, когда сенсорный эпителий отолитового аппарата не занимает совершенно горизонтального положения, **сила тяжести** вызывает скольжение (на очень малое расстояние) по нему всей отолитовой мембраны. (Представьте себе, что произойдет, если желеобразная масса, обозначенная на рис. 12.2 красным, очень тяжела, а вы, держа учебник вертикально, наклоняете его вбок. Естественно, она будет соскальзывать под углом вниз.) Это перемещение изгибает реснички, т.е. на рецепторы действует адекватный стимул [8]. Когда человек стоит вертикально, а его голова находится в «нормальном» положении, макула утрикулуса расположена почти горизонтально и отолитовая мембрана не прикладывает сдвигового усилия к покрытому ею сенсорному эпителию. При наклоне головы макула утрикулуса оказывается под углом к горизонту, ее реснички изгибаются и рецепторы стимулируются. В зависимости от направления наклона частота импульсации эфферентного нерва либо увеличивается, либо снижается. Ситуация с макулой саккулуса в принципе аналогична, но она при нормальном положении головы расположена почти вертикально (рис. 12.1). Таким образом, при любой ориентации черепа каждая из отолитовых мембран по-своему воздействует на сенсорный эпителий и возникает специфическая картина возбуждения нервных волокон. Поскольку в каждой макуле две популяции рецепторных клеток с противоположно ориентированными ресничками, нельзя сказать, что наклон головы в данном направлении активирует афференты [8, 26]. Напротив, в любом случае одни волокна активируются, а другие тормозятся. Такого положения головы, при котором активность всех нервных волокон упала бы до нуля, не существует.

Центральные компоненты вестибулярной системы, оценивая тип возбуждения вестибулярного нерва, информируют организм об ориентации черепа в пространстве [3, 21, 26]. Обеспечение таких сведений — важнейшая функция отолитовых органов. Гравитационное ускорение — лишь одна особая форма линейных ускорений; естественно, макулы реагируют и на другие. Однако ускорение силы тяжести несколько велико, что в его присутствии прочие

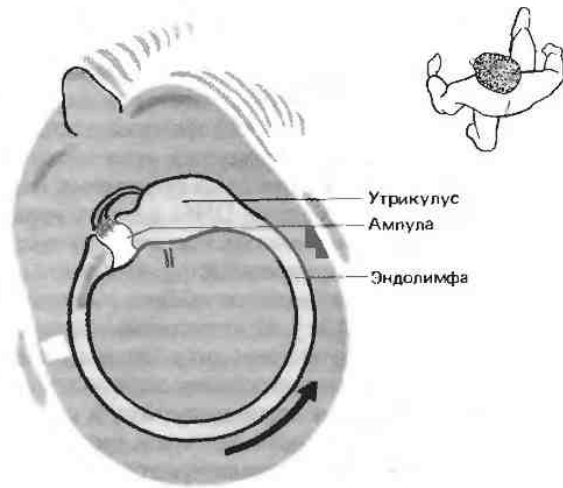


Рис. 12.3. Схема левого горизонтального полукружного канала (вид сверху). За исключением вздутия, обозначающего утрикулус, прочие части лабиринта не показаны. Угловое ускорение в направлении, указанном черной стрелкой (представьте себе, что вы вращаете учебник в эту сторону), отклоняет купулу по ходу красной стрелки

линейные ускорения, встречающиеся в повседневной жизни (например, при разгоне автомобиля), играют для вестибулярной системы подчиненную роль и даже могут неправильно интерпретироваться ЦНС (см. с. 280).

Естественные стимулы для полукружных каналов. Второй вид адекватных стимулов для ресничек вестибулярных рецепторов воспринимается в полукружных каналах (рис. 12.3). Хотя реальная форма последних в организме — не идеальная окружность (рис. 12.1), они действуют как замкнутые круговые трубки, заполненные эндолимфой. В области ампулы их наружная стенка выстлана сенсорным эпителием (рис. 12.3); здесь купула с глубоко утопленными в ней ресничками рецепторных клеток выступает в эндолимфу. Не содержащая минеральных включений купула полукружных каналов обладает **точно такой же плотностью**, что и эндолимфа. Следовательно, линейное ускорение (включая гравитационное) на этот орган не влияет; при прямолинейном движении и различных ориентациях головы взаиморасположение полукружных каналов, купулы и ресничек остается неизменным. Иной эффект у **углового (вращательного) ускорения**. При повороте головы полукружные каналы, естественно, поворачиваются вместе с ней, однако эндолимфа в силу своей инерции в первый момент остается на месте. Возникает разность давлений по обе стороны купулы, соединенной со стенкой канала и образующей водонепроницаемую преграду [26], в результате чего она отклоняется в сторону, противоположную движе-

нию (рис. 12.3). Это вызывает сдвиговое усилие, приложенное к ресничкам, и, таким образом, изменяет активность афферентного нерва. В горизонтальных каналах все рецепторы ориентированы так, что киноцилии обращены к утрикулусу, поэтому активность афферентов увеличивается, когда купула отклоняется в ту же сторону (*утрикулопетально*). В левом горизонтальном полукружном канале это происходит при вращении влево. В вертикальных каналах афференты активируются при *утрикулофугальном* отклонении купулы (от утрикулуса). Импульсация всех этих волокон, приходящих из трех каналов с каждой стороны, также оценивается ЦНС и дает информацию об угловых ускорениях, действующих на голову. Именно потому, что голова может вращаться вокруг трех пространственных осей — наклоняться вперед и назад, влево и вправо и поворачиваться вокруг длинной оси тела, необходимы именно три полукружных канала, лежащие в трех почти перпендикулярных друг другу плоскостях. При вращении вокруг какой-либо диагональной оси стимулируется более одного канала. Мозг при этом выполняет векторный анализ информации, определяя истинную ось вращения. В клинических исследованиях (см. с. 281) важно учитывать, что так называемый горизонтальный полукружный канал расположен не совсем горизонтально: его передний край приподнят приблизительно на 30° .

Особенности купулярной механики. Рассмотрим сначала, что происходит с купулой при кратковременном угловом ускорении, т.е. когда мы просто вращаем головой. Как следует из рис. 12.4, А, отклонение купулы соответствует не этому ускорению, а моментальной угловой скорости. Соответственно изменения частоты нейронной импульсации по сравнению со спонтанной приближаются к изменениям угловой скорости, а не углового ускорения, хотя силы, вызывающие деформацию купулы, обусловлены именно ускорением. После завершения этого короткого движения купула возвращается в исходное состояние, и активность афферентного нерва снижается до уровня покоя. На рис. 12.4, Б показана принципиально иная ситуация, наблюдающаяся при длительном вращении (например, на центрифуге), когда после первоначального ускорения надолго устанавливается постоянная угловая скорость. Купула, отклонившись в первый момент, затем медленно возвращается в положение покоя. Быстрая остановка равномерного вращения снова отклоняет ее, но уже в противоположном направлении (из-за инерции эндолимфа продолжает двигаться, в результате чего возникает разность давлений по обе стороны купулы, приводящая к ее смещению, характеристики которого, за исключением направленности, те же, что и в начале движения). Для возвращения купулы в исходное положение требуется сравнительно длительное время (10–30 с).

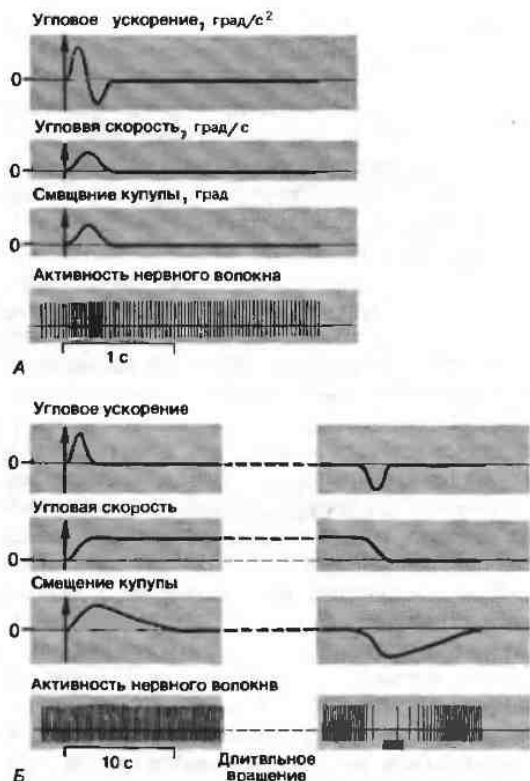


Рис. 12.4. Отклонение купулы и активность афферентного нервного волокна: А—при коротком повороте (например, головы); Б—при длительном вращении (например, на стуле). Отметьте различие временного масштаба на рисунках

Разница между реакциями купулы на короткую и длительную стимуляцию связана с механическими свойствами системы «купула-эндолимфа», которая ведет себя в первом приближении подобно сильно демпфированному крутильному маятнику [26]. При этом следует помнить, что силы, отклоняющие купулу, всегда обусловлены ускорением, хотя при кратковременных угловых ускорениях, наиболее обычных в физиологических условиях, ее отклонение пропорционально не им, а угловой скорости.

Деформации купулы, как правило, очень малы [41], но ее рецепторы крайне чувствительны. В экспериментах на животных очень быстрый поворот тела всего лишь на $0,005^\circ$ (отклонение купулы—такого же порядка) оказался для них надпороговым стимулом [32].

Центральная вестибулярная система

Первичные афференты вестибулярного нерва оканчиваются главным образом в области вестибулярных ядер продолговатого мозга. С каждой стороны тела их по четыре, отличающихся друг от

друга как анатомически, так и функционально: *верхнее* (Бехтерева), *медиальное* (Швальбе), *латеральное* (Дейтерса) и *нижнее* (Роллера). Приходящие в них импульсы от вестибулярных рецепторов сами по себе не обеспечивают точной информации о положении тела в пространстве, поскольку угол поворота головы из-за подвижности шейных суставов не зависит от ориентации туловища. ЦНС должна учитывать и положение головы относительно туловища. Следовательно, вестибулярные ядра получают дополнительную афферентацию от *шейных рецепторов* (мышц и суставов) [3,21]. При экспериментальной блокаде этих связей возникают такие же нарушения равновесия, как и при повреждении лабиринта (см. с. 282). В вестибулярные ядра поступают и соматосенсорные сигналы от других суставов (ног, рук).

Нервные волокна, выходящие из этих ядер, связаны с другими отделами ЦНС, что обеспечивает рефлексы поддержания равновесия. К таким путям относятся следующие [3, 21].

- Вестибулоспинальный тракт**, волокна которого в конечном итоге влияют главным образом на γ -мотонейроны мышц-разгибателей, хотя оканчиваются и на α -мотонейронах.
- Связи с **мотонейронами шейного отдела спинного мозга**, в принципе относящиеся к вестибулоспинальному тракту.
- Связи с **глазодвигательными ядрами** (см. с. 248), которые опосредуют движения глаз, вызываемые вестибулярной активностью. Эти волокна проходят в составе медиального продольного пучка.
- Тракты, направляющиеся в **вестибулярные ядра противоположной стороны мозга**, дающие возможность совместно обрабатывать афферентацию с обеих сторон тела.
- Связи с **мозжечком**, особенно с архиперебеллумом (см. ниже).
- Связи с **ретикулярной формацией**, обеспечивающие воздействие на ретикулоспинальный тракт—еще один (полисинаптический) путь к α - и γ -мотонейронам.
- Тракты, проходящие через **таламус в постцентральную извилину** коры головного мозга, позволяющие обрабатывать вестибулярную информацию, а значит, ориентироваться в пространстве сознательно.
- Волокна, направляющиеся в **гипоталамус**, участвующие в основном в возникновении кинезов (укачивания; см. с. 282).

Это множество связей, лишь основные из которых перечислены выше, дают возможность вестибулярной системе играть центральную роль в генерировании двигательной эфферентации, обеспечивающей поддержание нужного положения тела и соответствующие глазодвигательные реакции. При этом **вертикальная поза и походка** определяются

главным образом отолитовым аппаратом, тогда как полукружные каналы управляют в основном **направлением взгляда**. Именно афферентация от полукружных каналов вместе с глазодвигательными механизмами (см. с. 242) обеспечивает зрительный контакт с окружающей средой при движениях головы. При ее вращении или наклоне глаза движутся в противоположном направлении, поэтому изображение на сетчатке не меняется (см. статокINETические рефлексы). Горизонтальные компенсаторные движения глаз контролируются горизонтальным полукружным каналом, вертикальные – передним вертикальным каналом, их вращение – в основном задним вертикальным каналом.

Еще одна важная часть ЦНС, участвующая в этих процессах, – мозжечок, в который направляются некоторые первичные вестибулярные афференты (так называемый прямой сенсорный мозжечковый путь) помимо вторичных, о которых говорилось выше. Все они у млекопитающих оканчиваются в нем мшистыми волокнами (см. с. 108) на клетках-зернах узелка (*nodulus*) и клочка (*flocculus*), относящихся к древнему мозжечку (*archicerebellum*), и частично язычка (*uvula*) и окологлобуса (*paraflocculus*) старого мозжечка (*paleocerebellum*). Клетки-зерна оказывают возбуждающее воздействие на клетки Пуркине этих же областей, а аксоны последних направляются опять-таки в вестибулярные ядра. Такая цепь осуществляет тонкую «настройку» вестибулярных рефлексов. При дисфункции мозжечка эти рефлексы растормаживаются, что проявляется, например, в усиленном или спонтанном нистагме (см. ниже, а также с. 237), нарушении равновесия, выражающемся в тенденции к падениям, неустойчивой походке и избыточной амплитуде движений, особенно при ходьбе («петушиный шаг»). Перечисленные симптомы относятся к синдрому *мозжечковой атаксии*.

Типы импульсации нейронов вестибулярных ядер так же разнообразны, как и их контакты, поэтому подробно мы их не рассматриваем. Детали можно найти в специальной литературе [3, 10, 21].

Вестибулярные рефлексы; клинические тесты

Статические и статокINETические рефлексы. Равновесие поддерживается рефлекторно, без принципиального участия в этом сознания. Выделяют **статические** и **статокINETические** рефлексы [3, 10]. Вестибулярные рецепторы и соматосенсорные афференты, особенно от проприоцепторов шейной области, связаны и с теми и с другими. **Статические рефлексы** обеспечивают адекватное взаиморасположение конечностей, а также устойчивую ориентацию тела в пространстве, т.е. *позные рефлексы*. Вестибулярная афферентация поступает в данном случае от отолитовых органов. Статический рефлекс, легко

наблюдаемый у кошки благодаря вертикальной форме ее зрачка, – **компенсаторное вращение глазного яблока** при повороте головы вокруг длинной оси тела (например, левым ухом вниз). Зрачки при этом все время сохраняют положение, очень близкое к вертикальному. Такой рефлекс наблюдается и у человека. **СтатокINETические рефлексы** – это реакции на двигательные стимулы, сами выражающиеся в движениях. Они вызываются возбуждением рецепторов полукружных каналов и отолитовых органов (более детальное описание на с. 104); их примеры – вращение тела кошки в падении, обеспечивающее ее приземление на все четыре лапы, или движения человека, восстанавливающего равновесие после того, как он споткнулся.

Один из статокINETических рефлексов – **вестибулярный нистагм** – мы рассмотрим подробнее в связи с его клиническим значением. Как говорилось выше, вестибулярная система вызывает различные движения глаз; нистагм как их особая форма наблюдается в начале более интенсивного, чем обычные короткие повороты головы, вращения. При этом глаза поворачиваются **против** направления вращения, чтобы удержать исходное изображение на сетчатке, однако, не достигая своего крайнего возможного положения, резко «перескакивают» в направлении вращения, и в поле зрения оказывается другой участок пространства. Затем следует их **медленное** возвратное движение.

Медленная фаза нистагма запускается вестибулярной системой, а быстрый «перескок» взгляда – предмостовой частью ретикулярной формации (см. с. 238).

При вращении тела вокруг вертикальной оси раздражаются практически только горизонтальные полукружные каналы, т.е. отклонение их купул вызывает **горизонтальный нистагм**. Направление обоих его компонентов (быстрого и медленного) зависит от направления вращения и, таким образом, от направления деформации купул. Если тело вращается вокруг горизонтальной оси (например, проходящей через уши или сагиттально через лоб), стимулируются вертикальные полукружные каналы и возникает вертикальный, или вращательный, нистагм. Направление нистагма принято определять по его **быстрой фазе**, т.е. при «правом нистагме» взгляд «перескакивает» вправо.

При пассивном вращении тела к возникновению нистагма ведут два фактора: стимуляция вестибулярного аппарата и перемещение поля зрения относительно человека. ОптиокINETический (вызванный зрительной афферентацией) и вестибулярный нистагмы действуют синергически. Нейронные связи, участвующие в этом, рассмотрены на с. 238.

Диагностическое значение нистагма. Нистагм (обычно – так называемый «поствращательный»)

используется в клинике для *тестирования вестибулярной функции*. Испытуемый сидит в специальном кресле, которое длительное время вращается с постоянной скоростью, а затем резко останавливается. На рис. 12.4 показано поведение при этом купулы. Остановка вызывает ее отклонение в направлении, противоположном тому, в котором она отклонялась в начале движения; результат – нистагм. Его направление можно определить, регистрируя деформацию купулы; оно должно быть **противоположным** направлению предшествующего движения. Запись движений глаз напоминает получаемую в случае оптокинетического нистагма (см. рис. 11.2). Она называется **нистагмограммой**.

Проведя тест на поствращательный нистагм, важно устранить возможность **фиксации взгляда** в одной точке, поскольку при глазодвигательных реакциях зрительная афферентация доминирует над вестибулярной и в некоторых условиях способна подавить нистагм. Поэтому испытуемому надевают очки Френцеля с сильновыпуклыми линзами и встроенным источником света. Они делают его «близоруким» и неспособным фиксировать взор, одновременно позволяя врачу без труда наблюдать движения глаз. Такие очки необходимы и в тесте на наличие **спонтанного нистагма** – первой, простейшей и наиболее важной процедуре при клиническом исследовании вестибулярной функции.

Еще один клинический способ запуска вестибулярного нистагма – **термостимуляция** горизонтальных полукружных каналов. Его преимущество – в возможности тестировать каждую сторону тела отдельно. Голову сидящего испытуемого отклоняют назад приблизительно на 60° (у лежащего на спине человека ее приподнимают на 30°), чтобы горизонтальный полукружный канал занимал строго вертикальное направление. Затем **наружный слуховой проход** промывают холодной или теплой водой. Наружный край полукружного канала расположен к нему очень близко, поэтому сразу же охлаждается или нагревается. В соответствии с теорией Барани плотность эндолимфы при нагревании понижается; следовательно, ее нагретая часть поднимается, создавая разность давлений по обе стороны купулы; возникающая деформация вызывает нистагм (рис. 12.3; изображенная ситуация соответствует нагреванию левого слухового прохода). Исходя из его природы, этот вид нистагма называют **калорическим**. При нагревании он направлен к месту термического воздействия, при охлаждении – в обратную сторону. У людей, страдающих вестибулярными расстройствами, нистагм отличается от нормального качественно и количественно. Детали его тестирования приведены в работе [3]. Следует отметить, что калорический нистагм может возникать в космических кораблях в условиях невесомости [28], когда различия плотности эндолимфы

несущественны. Следовательно, в его запуске участвует по крайней мере еще один, пока не известный механизм, например прямое термическое воздействие на вестибулярный орган.

Функцию отолитового аппарата можно тестировать, наблюдая глазодвигательные реакции при наклонах головы или при возвратно-поступательных движениях пациента, находящегося на специальной платформе.

Нарушения вестибулярной системы. Сильные раздражения вестибулярного аппарата часто вызывают неприятные ощущения: головокружение, рвоту, усиленное потоотделение, тахикардию и т. д. В таких случаях говорят о **кинетозе** (укачивании, «морской болезни») [23]. Скорее всего это результат воздействия комплекса необычных для организма стимулов (например, на море): кориолисова ускорения или расхождения между зрительными и вестибулярными сигналами. У новорожденных и больных с удаленными лабиринтами кинетозов не наблюдается.

Для понимания причин их возникновения необходимо учитывать, что вестибулярная система эволюционировала в условиях локомоции на ногах, а не в расчете на ускорения, возникающие в современных самолетах. Вследствие этого возникают сенсорные иллюзии, часто приводящие к авариям, например, когда пилот перестает замечать вращение или его остановки, неправильно воспринимает его направление и соответственно неадекватно реагирует.

Острое одностороннее нарушение функции лабиринта вызывает тошноту, рвоту, потливость и т. п., а также головокружение и иногда нистагм, направленные в здоровую сторону. У больных наблюдается тенденция к падению в сторону с нарушенной функцией. Очень часто, однако, клиническая картина осложнена неопределенностью направления головокружения, нистагма и падения. При некоторых заболеваниях, например синдроме Меньера, возникает избыточное давление эндолимфы в одном из лабиринтов; при этом первым результатом раздражения рецепторов оказываются симптомы, противоположные по характеру описанным выше. В противоположность ярким проявлениям острых вестибулярных нарушений **хроническое выпадение функции одного из лабиринтов** компенсируется сравнительно хорошо. Деятельность центрального отдела вестибулярной системы может перестраиваться так, что реакция на аномальное возбуждение ослабится [21, 26], особенно когда другие сенсорные каналы, например зрительные или тактильные, обеспечивают корректирующую афферентацию. Поэтому патологические проявления хронических вестибулярных расстройств более выражены в темноте.

Острые двусторонние дисфункции у человека редки. В опытах на животных их симптомы намного слабее, чем при одностороннем нарушении, поскольку двустороннее прерывание афферентации вестибулярных ядер не затрагивает «симметрии» организма. Невесомость (при космических полетах) не влияет на полукружные каналы, но устраняет действие силы тяжести на отолиты, и отолитовые мембраны во всех макулах занимают положение, определяющееся их собственными упругими свойствами. Возникающая картина возбуждения никогда не встречается на Земле, что может приводить к симптомам укачивания. По мере привыкания к условиям невесомости большее значение приобретает зрительная афферентация, а роль отолитового аппарата снижается [16].

12.2. Физиология слуха

Обиходное различие между физическим и биологическим аспектами слуха отражается в терминологии. «Акустическими» называют физические свойства звука, а также механические устройства или анатомические структуры, на которые они влияют. Говоря о физиологических процессах слуха и их анатомических коррелятах, используют термин «слуховой».

Физические свойства звукового стимула (акустика)

Звук — это колебания молекул¹⁾ упругой среды (в частности, воздуха), распространяющиеся в ней в виде продольной волны давления. Такие колебания среды генерируются колеблющимися телами, например камертоном или раструбом громкоговорителя, которые передают ей энергию, сообщая ускорение ближайшим к ним молекулам. От последних энергия переходит к молекулам, расположенным чуть дальше, и т. д. Этот процесс распространяется вокруг источника звука как волна со скоростью (в воздухе) около 335 м/с. В результате колебания молекул в среде возникают зоны с большей или меньшей плотностью их упаковки, где давление соответственно выше или ниже среднего. Амплитуда его изменения называется **звуковым давлением**. Его можно измерить с помощью специальных микрофонов, зарегистрировав эффективное значение (см. учебник физики) и частотные особенности, которые и служат характеристиками звука. Как и любое другое, звуковое давление выражают в Н/м² (Па), однако в акустике обычно применяют сравни-

тельную величину — так называемый **уровень звукового давления (УЗД)**, измеряемый в децибелах (дБ). Для этого интересующее нас звуковое давление p_x делят на произвольно выбранное эталонное p_0 , равное $2 \cdot 10^{-5}$ Н/м² (оно близко к пределу слышимости для человека), а десятичный логарифм частного умножают на 20. Таким образом,

$$\text{УЗД} = 20 \cdot \lg \frac{p_x}{p_0} [\text{дБ}].$$

Логарифмическая шкала выбрана потому, что облегчает описание широкого диапазона звукового давления в пределах слышимости. Множитель 20 объясняется просто: десятичный логарифм отношения силы звуков (I), исходно названный «бел» (в честь Александра Белла), равен 10 дБ. Однако звуковое давление p измерить легче, чем силу звука. Поскольку последняя пропорциональна квадрату амплитуды давления ($I \sim p^2$) и $\lg p^2 = 2 \lg p$, этот коэффициент введен в уравнение. Такого рода измерения проводятся в основном в технике связи. Уровень звукового давления для тона с давлением звука $2 \cdot 10^{-1}$ Н/м², например, вычисляется следующим образом:

$$\frac{p_x}{p_0} = \frac{2 \cdot 10^{-1}}{2 \cdot 10^{-5}} = 10^4, \quad \text{УЗД} = 20 \lg 10^4 = 20 \cdot 4 = 80.$$

Таким образом, звуковое давление $2 \cdot 10^{-1}$ Н/м² соответствует УЗД 80 дБ. Легко видеть, что удвоение звукового давления повышает УЗД на 6 дБ, а увеличение в 10 раз — на 20 дБ. Ординаты на рис. 12.8 слева иллюстрируют связь между этими параметрами.

В акустике обычно уточняют: «дБ УЗД», поскольку дБ-шкала широко применяется для описания других явлений (например, напряжения) или с другими условными значениями эталонов. Дополнение «УЗД» подчеркивает, что число получено по приведенному выше уравнению с $p_0 = 2 \cdot 10^{-5}$ Н/м².

Сила звука — это количество энергии, проходящей через единицу поверхности за единицу времени; она выражается в Вт/м². Величине 10^{-12} Вт/м² в плоскости звуковой волны соответствует давление $2 \cdot 10^{-5}$ Н/м².

Частота звука выражается в герцах (Гц); один герц равен одному циклу колебаний в секунду. Частота звука та же, что у его источника, если последний неподвижен.

Звук, образованный колебаниями одной частоты, называется **тоном**. На рис. 12.5, А показана временная характеристика звукового давления для этого случая. Однако чистые тоны в повседневной жизни практически не встречаются; большинство звуков образовано наложением нескольких частот (рис. 12.5, Б). Обычно это сочетание основной частоты и нескольких кратных ей по величине гармоник. Таковы **музыкальные звуки**. Основная частота отражается

¹⁾ Речь идет о колебаниях, накладывающихся на броуновское движение молекул.

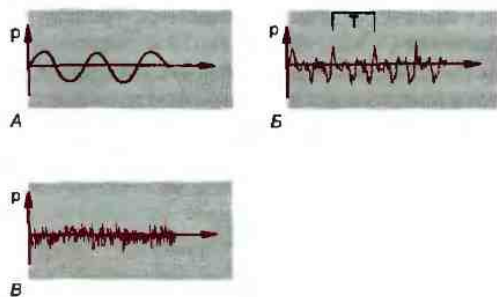


Рис. 12.5. Изменение звукового давления (p) во времени: *A*—чистый тон; *B*—музыкальный звук; *B*—шум. T —период основной музыкальной частоты; у шума периода нет

в периоде сложной волны звукового давления (T на рис. 12.5, *B*). Так как различные источники образуют разные гармоники, звуки при одинаковой основной частоте могут различаться, чем и достигается богатство оттенков звучания при игре оркестра [25]. Звук, состоящий из множества несвязанных между собой частот, называется **шумом** (рис. 12.5, *B*), в частности «белым шумом», если в нем в равной

степени представлены практически все частоты в диапазоне слышимости. Регистрируя звуковое давление шума, периодичность обнаружить не удастся.

Анатомические основы слуха; периферический отдел органа слуха

Звуковые волны направляются в слуховую систему через **наружное ухо**—наружный слуховой проход—к **барабанной перепонке** (рис. 12.6). Эта тонкая, с перламутровым блеском, мембрана отделяет слуховой проход от **среднего уха**, в котором также находится воздух. В полости среднего уха расположена цепочка из трех подвижно сочлененных **слуховых косточек**: **молоточка** (*malleus*), **наковальни** (*incus*) и **стремена** (*stapes*). «Рукоятка» молоточка прочно соединена с барабанной перепонкой, а основание стремени (которое действительно выглядит как стремя) входит в отверстие каменистой кости—**овальное окно**. Здесь стремя граничит с **внутренним ухом**. Энергия звука передается в него от барабанной перепонки через колеблющиеся синхронно с ней молоточек, наковальню и стремя. Полость среднего уха соединена с глоткой евстахиевой трубой. При

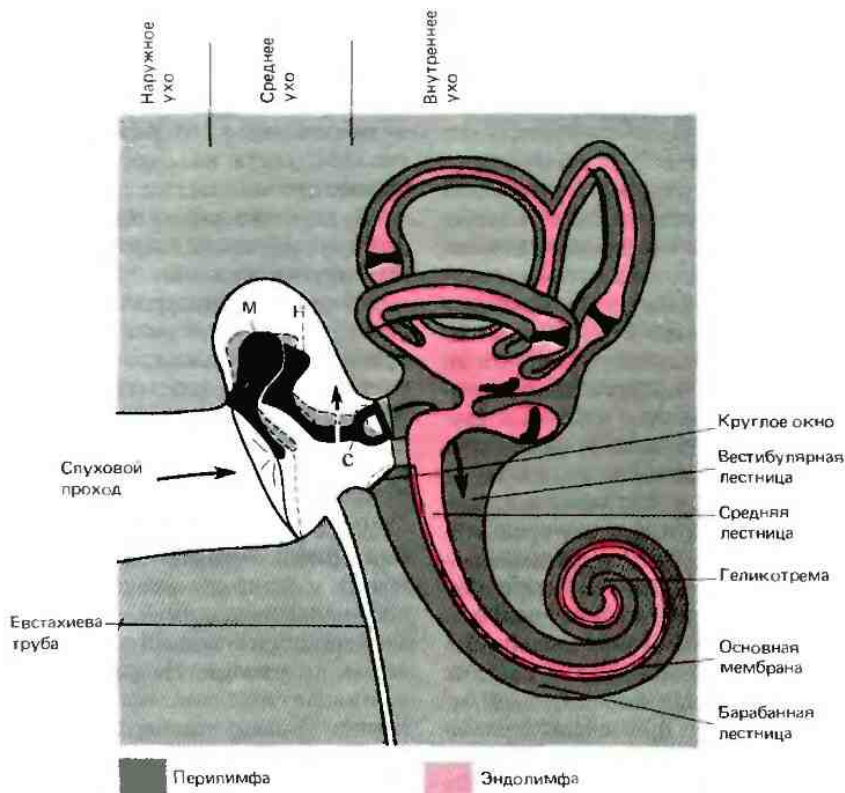


Рис. 12.6. Схема наружного, среднего и внутреннего уха. М—молоточек, Н—наковальня, С—стремя. Стрелки указывают соответствующие друг другу направления движения барабанной перепонки (когда она выгнута внутрь), сочленения между наковальней и стремемем и улитковой жидкости

глотании этот проход открывается, вентилируя среднее ухо и уравнивая давление в нем с атмосферным. При воспалительном процессе слизистые оболочки здесь набухают, закрывая просвет трубы. Если внешнее давление меняется (например, в самолете) или воздух из полости среднего уха «откачивается», возникает разность давлений – «закладывает уши». Давление в этом воздушном пространстве важно учитывать и при нырянии; ныряльщик должен стараться, нагнетая воздух в ротовой полости («продувая уши») или делая глотательные движения, уравнивать его с возрастающим наружным давлением. Если это не удается, возникает опасность разрыва барабанной перепонки.

Внутреннее ухо помещается в каменной части височной кости вместе с органом равновесия. Из-за своей формы слуховой орган назван **улиткой** (cochlea). Он состоит из трех параллельных свернутых вместе каналов – **барабанной** (scala tympani), **средней** (scala media) и **вестибулярной** (scala vestibuli) **лестниц**. **Вестибулярная** и **барабанная лестницы** соединяются между собой через **геликотрему** (рис. 12.6). Они заполнены **перилимфой**, сходной по составу с внеклеточной жидкостью и содержащей много ионов натрия (около 140 ммоль/л [2]). Вероятно, это – ультрафильтрат плазмы. Пространства, заполненные перилимфой и спинномозговой жидкостью, взаимосвязаны, однако их функциональные взаимоотношения неизвестны. Во всяком случае, спинномозговая жидкость и перилимфа очень сходны по химическому составу.

Средняя лестница заполнена **эндолимфой**. Эта жидкость богата ионами калия (приблизительно 155 ммоль/л), т.е. напоминает внутриклеточную [2]. **Пери-** и **эндолимфатические пространства** улитки соединены с соответствующими областями вестибулярного аппарата (рис. 12.6). Основание стремени в овальном окне примыкает к перилимфе вестибулярной лестницы; отверстие замыкается **кольцевой связкой**, так что жидкость не может просочиться в среднее ухо. Оно сообщается с основанием барабанной лестницы еще одним отверстием – **круглым окном**, также закрытым тонкой мембраной, удерживающей внутри перилимфу.

На рис. 12.7 показано поперечное сечение улитки. **Вестибулярная лестница** отделена от средней **рейснеровой мембраной**, а средняя от барабанной – **основной (базальной) мембраной**. Утолщение, проходящее вдоль последней, – **кортиева орган** – содержит **рецепторы**, окруженные опорными клетками. **Рецепторы** – это волосковые клетки, несущие, однако, только стереоцилии; киноцилии у них редуцированы [39]. Различают **внутренние** и **наружные волосковые клетки**, расположенные соответственно в один и три ряда. У человека приблизительно 3500 внутренних и 12000 наружных волосковых клеток [12].

Как и в вестибулярном аппарате, – вторичные сенсорные клетки. **Иннервирующие** их **афферентные волокна** отходят от биполярных клеток расположенного в центре улитки **спирального ганглия**; другие их отростки направляются в ЦНС. Около 90% нервных волокон спирального ганглия оканчиваются на внутренних волосковых клетках, каждая из которых образует контакты с множеством из них; остальные 10% иннервируют значительно более многочисленные наружные волосковые клетки. Чтобы достичь всех их, эти волокна сильно ветвятся, хотя иннервируемые одним волокном рецепторы расположены поблизости друг от друга. Всего в слуховом нерве примерно 30 000–40 000 афферентных волокон [12]. К кортиева органу подходят и эфференты, функциональное значение которых неясно [37], хотя известно, что они могут тормозить активность афферентов.

Над кортиевым органом лежит **текториальная (покровная) мембрана** – желеобразная масса, соединенная с ним самим и с внутренней стенкой улитки. Эта мембрана отделяет узкое заполненное жидкостью пространство под собой от эндолимфы средней лестницы сверху. Концы стереоцилий наружных волосковых клеток связаны с нижней поверхностью текториальной мембраны. Вероятно, реснички внутренних волосковых клеток также с ней контактируют, хотя и значительно менее жестко; этот вопрос окончательно еще не выяснен [39].

На наружной стороне средней лестницы расположена **сосудистая полоска** (stria vascularis) – область с высокой метаболической активностью и хорошим кровоснабжением, что и отразилось в ее названии. Она играет важную роль в **обеспечении улитки энергией** и регуляции состава эндолимфы. Различные ионные насосы, включая калиевый, поддерживают постоянство ионной среды и положительный потенциал (см. с. 290) последней [2, 20]. Известно, что некоторые диуретические препараты (вещества, увеличивающие мочеотделение) оказывают ототоксическое побочное действие и могут привести к глухоте, поскольку влияют на ионные насосы сосудистой полоски. Эти же вещества блокируют в эпителии почечных канальцев ионные насосы (см. разд. 30.4), ответственные за реабсорбцию солей. Очевидно, некоторые механизмы ионного транспорта в обоих случаях сходны.

Психофизика слуха

Пороги слышимости. Чтобы звук был слышим, должен превышать определенный уровень звукового давления (УЗД). Этот порог (рис. 12.8) зависит от частоты; человеческое ухо наиболее чувствительно в диапазоне 2000–5000 Гц. За его пределами для достижения порога требуются значительно более высокие УЗД.

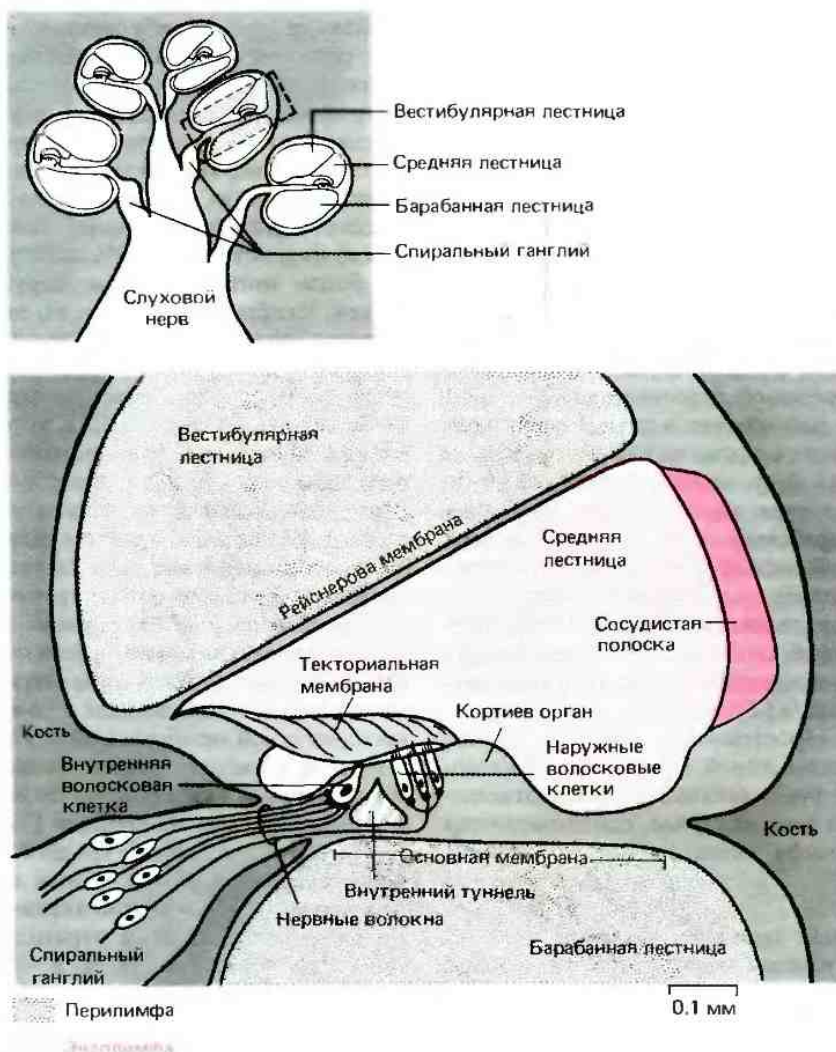


Рис. 12.7. Схема внутреннего уха в разрезе. Вверху – взаиморасположение улитки, спирального ганглия и слухового нерва. Внизу – важнейшие элементы одного из витков спирали улитки и ее лимфатических пространств. Состав субтекториальной лимфы точно не установлен. Тут же показаны пространственные связи между текториальной мембраной и рецепторными клетками кортиева органа

Громкость. Тон какой-либо частоты при превышении порога слышимости звучит для нас громче по мере увеличения звукового давления. Связь между физическим значением УЗД и субъективно воспринимаемой **громкостью** можно описать количественно. Иными словами, у человека можно выяснить не только, слышит ли он данный тон, но и воспринимает ли он два последовательных тона одинаковой или различной частоты как **одинаково громкие** или различающиеся по этому показателю. Например, один за другим предъявляются тестируемый и эталонный тоны частотой 1 кГц, и испытуемому предлагают отрегулировать потенциометром громкость второго звука, чтобы она воспринималась им так

же, как предыдущая. Громкость любого звука выражают в **фонах** – УЗД тона с частотой 1 кГц с равной громкостью. Таким образом, если в приведенном выше примере субъективное ощущение уравнивается на уровне 70 дБ, значит, громкость тестируемого тона 70 фон. Поскольку частота 1 кГц используется как стандарт, значения в децибелах и фонах здесь **одинаковые** (рис. 12.8). На рис. 12.8 также приведены **кривые равной слышимости**, построенные по средней реакции молодых здоровых испытуемых (крупная международная выборка). Все тоны на каждой кривой оцениваются как одинаково громкие независимо от их частоты. Такие кривые называют **изофонами**. Приведенная здесь же пороговая кри-

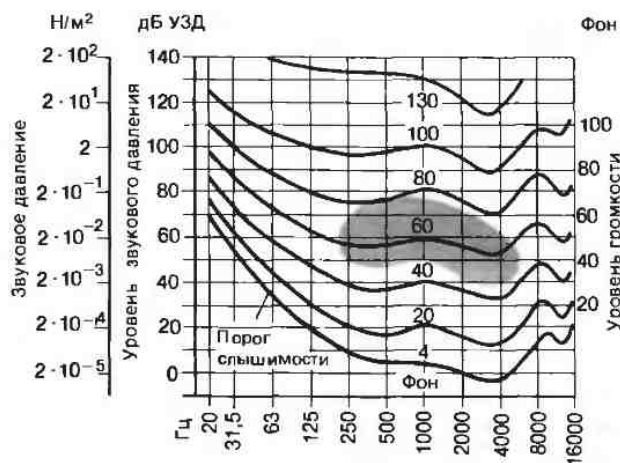


Рис. 12.8. Кривые равных уровней громкости (изофоны) в соответствии с немецким стандартом DIN 45630. На осях ординат слева отложены эквивалентные значения звукового давления и УЗД. Красным обозначена речевая область (см. текст)

вая — также изофона, поскольку все ее тоны воспринимаются как одинаково громкие, т. е. едва слышимые. Средний порог слышимости у здорового человека равен 4 фон, хотя, конечно, возможны отклонения от этого значения в обе стороны.

Порог различения силы звука. Так как шкала фонов основана на субъективном восприятии, интересно установить, насколько оно точно, т. е. насколько должны различаться звуковые давления двух тонов (которые для простоты могут иметь одинаковую частоту), чтобы их громкость воспринималась неодинаково. В экспериментах по измерению **порога различения силы звука** эта разница оказалась очень небольшой. В области порога слышимости два тона равной частоты воспринимаются как неодинаково громкие, когда их УЗД различаются на 3–5 дБ. При силе звука примерно на 40 дБ выше порога слышимости эта величина снижается до 1 дБ [49].

Шкала фонов сама по себе ничего не говорит о субъективном **увеличении** громкости при повышении УЗД. Она основана только на словах испытуемого, определяющего, когда громкость тестируемого и эталонного тонов кажется ему одинаковой; *насколько* изменилась для него громкость, в этом случае вообще не исследуется. В то же время связь между ней и звуковым давлением представляет интерес, поскольку для оценки вредных для здоровья шумов необходимо учитывать изменения ощущаемой громкости. Для определения этой взаимосвязи испытуемому предлагали отрегулировать тестируемый тон частотой 1 кГц так, чтобы он казался в n раз громче (например, в 2 или 4 раза) эталонного с той же частотой и УЗД 40 дБ. Исходя из полученных таким образом УЗД, можно количественно описать интенсивность ощущения; такая единица громкости называется **сон**. Громкость тона, звучащего для челове-

ка в 4 раза громче стандартного, составляет 4 сон, вполноту тише — 0,5 сон и т. д.

Оказалось, что при УЗД выше 30 дБ ощущение громкости связано со звуковым давлением степенной зависимостью с показателем 0,6 при частоте 1 кГц (степенная функция Стивенса; см. с. 291, а также [17, 49]).

Иными словами, при частоте 1 кГц и УЗД выше 30 дБ ощущение громкости удваивается при увеличении УЗД на 10 дБ. Поскольку удвоение звукового давления равносильно повышению УЗД на 6 дБ, ощущение громкости параллельно не удваивается — для этого звуковое давление должно быть почти утроено. Следовательно, так как $I \sim p^2$, для удвоения субъективной громкости сила звука должна вырасти в 10 раз. Значит, громкость десяти музыкальных инструментов, играющих в одном тоне с одинаковым УЗД, всего вдвое выше, чем у одного из них.

Поскольку для каждого громкость в фонах по определению выводится из звучания тона частотой 1 кГц, громкость любого тона в фонах можно вычислить по количеству в нем фонов и кривой громкости тона 1 кГц [49]. При технических измерениях вредных шумов применяется упрощенная процедура, дающая приблизительные значения громкости в фонах.

Приборы для измерения УЗД и уровня громкости. Как говорилось выше, изофоны получены в психофизических экспериментах. Следовательно, определить громкость в фонах физическими методами, как это делается при измерении с помощью соответствующих микрофонов и усилителей звукового давления, невозможно. Чтобы хотя бы приблизительно измерить уровень громкости, можно использовать такие же приборы с частотными фильтрами, примерно соответствующими по характеристикам порогу слышимости или другим изофонам, т. е. устройства с почти такой же неодинаковой чувствительностью к различным частотам, как и человеческое ухо: менее чувствительные к низким и высоким частотам. Существуют три такие международные характеристики фильтров — А, В и С. Приводя результаты замеров, указывают, какая из них использована, добавляя к значению в децибелах соответствующую букву, например, 30 дБ (А), что означает приблизительно 30 фон. Характеристика фильтра А соответствует кривой порога слышимости и должна, по идее, применяться только при слабой силе звука, однако для простоты сейчас почти все результаты представляются в виде дБ (А), даже если это и вносит дополнительную ошибку. Той же шкалой пользуются при измерении вредных шумов, хотя, строго говоря, в данном случае должна быть использована шкала сонов. Например, шум работающей на холостом ходу автомашины составляет около 75 дБ (А).

Звуковая травма. Если резко повысить УЗД, в конечном итоге возникнет ощущение *боли* в ушах. Эксперименты показали, что для этого требуется уровень громкости около 130 фон. Более того, звук такой силы вызывает не только боль, но и обратимую утрату слуха (временное повышение порога слышимости) или, если воздействие было длительным, — его необратимую утрату (стойкое повышение порога слышимости, звуковая травма). При этом повреждаются сенсорные клетки и нарушается микроциркуляция в улитке. Звуковая травма может возникнуть и при достаточно длительном воздействии гораздо более слабых звуков интенсивностью не менее 90 дБ (А) [14].

Лицам, регулярно подвергающимся воздействию таких звуков, угрожает потеря слуха; и им

следует пользоваться предохранительными приспособлениями (наушники, «беруши»). Если не принимать мер предосторожности, в течение нескольких лет развивается тугоухость (см. также с. 297).

Субъективные реакции на шум. Помимо звуковой травмы, т.е. объективно наблюдаемого повреждения внутреннего уха, звук может вызывать также некоторые неприятные ощущения субъективного характера (сопровождающиеся иногда и объективными симптомами — повышением артериального давления, бессонницей и т.д.). Дискомфорт, вызываемый шумом, в значительной степени зависит от психологического отношения субъекта к источнику звука. Например, жильца дома может сильно раздражать игра на пианино двумя этажами выше, хотя уровень громкости объективно невелик и у других жильцов жалоб не возникает. Найти общие правила, предотвращающие неприятные для человека шумы, трудно, а действующие на этот счет законодательные нормативы часто представляют собой лишь неудовлетворительные компромиссы [14].

Пределы слышимости и речевая область. Слышимость тона, как показывает рис. 12.8, зависит как от его частоты, так и от звукового давления. Молодой здоровый человек различает частоты от 20 до 16000 Гц (16 кГц). Частоты выше 16 кГц называются **ультразвуковыми**, а ниже 20 Гц — **инфразвуковыми**. Пределы слышимости для человека, таким образом, составляют 20 Гц–16 кГц и 4–130 фон. На рис. 12.8 **зона слышимости** расположена между верхней и нижней кривыми. Частоты и силы звука, характерные для речи, находятся в середине этой области (закрашено на рисунке красным); они соответствуют **речевой зоне**. Чтобы обеспечить адекватное понимание речи, системы связи (например, телефон) должны передавать частоты в диапазоне по крайней мере от 300 Гц до 3,5 кГц. Чувствительность к высоким частотам с возрастом постепенно снижается (так называемая **старческая тугоухость**).

Порог различения частот. Из повседневного опыта известно, что тоны различаются не только по громкости, но и по **высоте**, которая коррелирует с их частотой. Тон называется высоким, если его частота высока, и наоборот. Способность человека различать высоты последовательно слышимых тонов поразительно высока. В оптимальной области около 1 кГц **порог различения частот** составляет 0,3%, т.е. около 3 Гц [14, 49].

Музыкальным звукам, включающим несколько частот, также можно приписать определенную высоту; обычно ее считают такой же, как у чистого тона с основной частотой звука [25].

Обычный музыкальный звукоряд делится на октавы; одноименные звуки соседних октав различаются по частоте

те вдвое. Темперированная октава делится на 12 ступеней, каждая из которых отличается от последующей по частоте в $\sqrt[12]{2} = 1,0595$ раз. Эта разница существенно выше

упомянутого порога различения частот. Тем не менее для различения двух одновременно звучащих чистых тонов необходима значительно большая их разница по частоте, чем когда они следуют один за другим [17, 25, 49]. Очевидно, для этого два стимулируемых одновременно участка внутреннего уха (см. с. 291) должны быть разделены определенным минимальным расстоянием.

Отсюда вытекает концепция «критической частотной полосы». Например, установлено, что слуховая система не способна различать чистые тоны в пределах трети октавы (это и есть критическая полоса); они сливаются, создавая ощущение одного звука. С увеличением в этом частотном диапазоне числа составляющих звук компонентов увеличивается только субъективная громкость, однако высота тона, воспринимаемая человеком, не меняется. Таким образом, звуковая энергия в критической полосе суммируется, вызывая единое ощущение.

Критическая полоса — удивительно широка: нельзя различить два одновременно звучащих чистых тона, разделенных почти третьей октавы. В случае смешанных тонов ситуация, конечно, иная: легко определить, когда две соседние клавиши фортепиано нажаты одновременно, поскольку не все гармоники, накладывающиеся на основную частоту каждой ноты, входят в единую критическую полосу.

В пределы слышимости человека укладывается около 24 критических полос. Более подробно этот вопрос рассмотрен в работах [17, 49].

Когда два тона звучат одновременно, пороги слышимости обоих меняются. Например, на фоне постоянного тона частотой 500 Гц с УЗД 80 дБ другие тоны с силой звука, соответствующей порогу их слышимости на рис. 12.8, не воспринимаются. Для их слышимости необходим значительно более высокий УЗД, в частности около 40 дБ для частоты 1 кГц [17, 49]. Это явление называется **маскированием**. Оно имеет большое практическое значение, поскольку в повседневной жизни важная акустическая информация, например разговор, может настолько маскироваться фоновым шумом, что становится совершенно неслышной. Более подробно психоакустические феномены описаны в работах [17, 25, 49].

Роль среднего уха

Как уже говорилось, барабанная перепонка колеблется звуком и передает его энергию в **воздушной среде** по цепи косточек перилимфы вестибулярной лестницы.

Затем звук распространяется в жидкую среду внутреннего уха; при этом большая часть его энергии **отражается** от границы раздела сред, поскольку они различаются по акустическому сопротивлению (импедансу). Однако **костно-тимпаниальный аппарат** среднего уха «подстраивает» импедансы обеих сред друг к другу, значительно уменьшая потери на отражение. В первом приближении это можно сравнить с действием объектива фотокамеры, уменьшающего отражение света на поверхности раздела «воздух–стекло». **Согласование импедансов** обеспечивается двумя механизмами. Во-первых, у барабанной перепонки площадь значительно больше, чем у основания стремени, а поскольку давление

прямо пропорционально силе и обратно — площади, оно в овальном окне выше, чем на барабанной перепонке. Во-вторых, дополнительное увеличение давления происходит за счет изменения плеч рычага, создаваемых цепью косточек. Таким образом, вся система действует как повышающий электро-трансформатор, хотя в процессе действуют и другие факторы — масса и упругость связанных между собой косточек, а также кривизна и колебательные свойства барабанной перепонки. Механизм согласования импедансов улучшает слух на 10–20 дБ; в зависимости от частоты это эквивалентно повышению ощущаемой громкости в 2–4 раза. Проводящие свойства тимпанально-косточкового аппарата определяются частотой. Наилучшая передача наблюдается в середине частотного диапазона слышимости, что отчасти обуславливает форму кривой, характеризующей его порог.

Ощущение звука возникает и тогда, когда колеблющийся предмет, например камертон, помещен непосредственно на череп; в этом случае основная часть энергии передается костями последнего (так называемая **костная проводимость**). Как будет показано в следующем разделе, для возбуждения рецепторов внутреннего уха необходимо движение жидкости типа вызываемого колебаниями стремени при распространении звука через воздушную среду. Звук, передаваемый через кости, вызывает такое движение двумя путями. Во-первых, волны сжатия и разрежения, проходя по черепу, вытесняют жидкость из объемистого вестибулярного лабиринта в улитку, а затем обратно (компрессионная теория [12]). Во-вторых, масса тимпанально-косточкового аппарата и связанная с ней инерция приводят к отставанию его колебаний от собственных костей черепа. В результате стремя движется относительно каменной кости, возбуждая внутреннее ухо (массоинерционная теория [12]).

В повседневной жизни костная проводимость не так существенна. Разве что неузнаваемым кажется свой собственный записанный на магнитофон голос (особенно в низкочастотном диапазоне), поскольку при живой речи часть энергии передается в ухо по костям. Однако в диагностике костная проводимость широко используется (см. с. 295).

Мышцы среднего уха (*m. tensor tympani*, *m. stapedius*) прикрепляются соответственно к молоточку и стремени. При воздействии звука их рефлекторное сокращение ослабляет передачу, поскольку импеданс среднего уха изменяется. Этот механизм не защищает от звуков избыточной громкости, хотя такая возможность и обсуждалась. Функциональное значение рефлексов среднего уха остается неясным [12].

Слуховые процессы во внутреннем ухе

Механические явления. Когда звук вызывает колебания стремени, оно передает его энергию перилимфе вестибулярной лестницы (рис. 12.6). Поскольку жидкость во внутреннем ухе несжимаема, должна существовать какая-то структура, обеспечивающая

уравнивание давлений. Это — круглое окно. Его мембрана выпячивается в направлении, противоположном движению стремени. Последнее в то же самое время выводит из состояния покоя ближайшую к нему базальную часть средней лестницы вместе с охватывающими ее рейснеровой и основной мембранами, и она колеблется вверх и вниз по направлению то к вестибулярной, то к барабанной лестнице. Для простоты в дальнейшем мы будем называть среднюю лестницу вместе с ее мембранами **эндолимфатическим каналом**. Смещение его основания генерирует волну, распространяющуюся от стремени к геликотреме, как по туго натянутой веревке. На рис. 12.9, А показаны два состояния такой волны (эндолимфатический канал представлен одиночной линией). Поскольку звук непрерывно колеблет стремя, к геликотреме регулярно следуют так называемые **бегущие волны** (см. [45]). Жесткость базилярной мембраны от стремени к геликотреме снижается, поэтому скорость распространения волн постепенно падает, а их длина уменьшается. По той же причине их амплитуда сначала увеличивается (рис. 12.9), становясь значительно больше, чем около стремени, но под действием гасящих свойств заполненных жидкостью каналов внутреннего уха вскоре после этого уменьшается до нуля, обычно — еще перед геликотремой. Где-то между точками возникновения волны и ее затухания находится участок, где ее амплитуда максимальна (рис. 12.9). Этот **амплитудный максимум** зависит от частоты: чем она выше, тем он ближе к стремени; чем ниже, тем дальше. В результате амплитудному максимуму каждой частоты в диапазоне слышимости соответствует специфический участок эндолимфатического канала (базилярной мембраны). Это называют **частотной дисперсией**. Сенсорные клетки сильнее всего возбуждаются там, где амплитуда колебаний максимальна, поэтому разные частоты действуют на различные клетки (**теория места**).

Описанные выше волновые движения, и в частности положение амплитудного максимума, можно наблюдать с помощью метода Мессбауэра, емкостного датчика или интерферометрических методов [45]. Замечательно, что даже максимальная амплитуда волн крайне мала. Для звука на уровне порога слышимости отклонение мембраны составляет всего лишь около 10^{-10} м (приблизительно диаметр атома водорода!). Другой важный момент — строгая локализация амплитудного максимума: различные участки базилярной мембраны очень четко «настроены» на определенную частоту, если улитка полностью интактна. При ее повреждении (например, при легкой гипоксии) амплитуда колебаний снижается, и такая тонкая настройка утрачивается. Другими словами, базилярная мембрана не просто пассивно колеблется; активные процессы

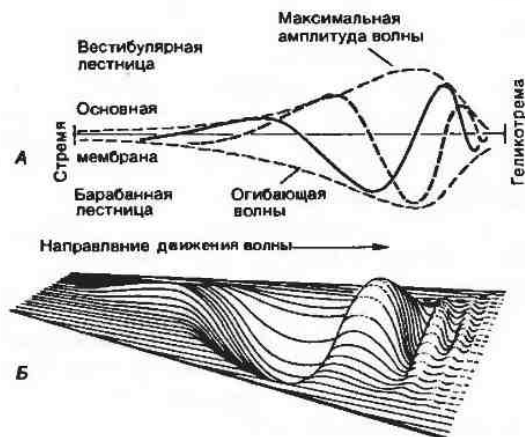


Рис. 12.9. А. Схема бегущей волны в два момента времени. Огибающая показывает ее максимальную амплитуду при постоянной частоте в различных участках улитки. Б. Трехмерная реконструкция волны

обеспечивает частотноспецифичный механизм усиления (см. с. 291).

Процессы преобразования в волосковых клетках. Как говорилось в предыдущем разделе, благодаря механическим свойствам улитки определенная звуковая частота вызывает колебания базилярной мембраны с достаточной для возбуждения сенсорных клеток амплитудой только в одном, строго ограниченном месте. Поскольку базилярная и текториальная мембраны движутся относительно друг друга, возникает действующее на реснички сдвиговое усилие — как при прямом их контакте с текториальной мембраной, так и в результате перемещения субтекториальной лимфы; в обоих случаях их изгибание служит адекватным стимулом для слуховых рецепторов (как у вестибулярных рецепторов).

Это изгибание запускает процесс преобразования (трансдукции): микроскопические механические деформации ресничек приводят к открытию ионных каналов в мембране волосковых клеток и, следовательно, к их деполяризации. Ее предпосылкой служит наличие **эндокохлеарного потенциала**. Микроэлектродные измерения показали, что у эндолимфатического пространства положительный (приблизительно +80 мВ) заряд относительно вестибулярной лестницы и других внеклеточных пространств организма. Сосудистая полоска и кортиев орган несут отрицательный заряд (~ -70 мВ; рис. 12.10). Потенциалы, регистрируемые в кортиевом органе, вероятно, соответствуют внутриклеточным потенциалам волосковых и опорных клеток. Положительный эндокохлеарный потенциал обеспечивается энергозависимыми процессами в сосудистой полоске. Сдвиг ресничек при стимуляции изменяет сопротивление мембраны волосковых клеток в результате открытия ионных каналов. Поскольку между эндо-

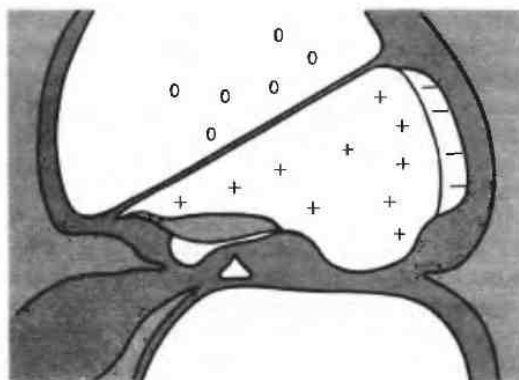


Рис. 12.10. Постоянные потенциалы улитки

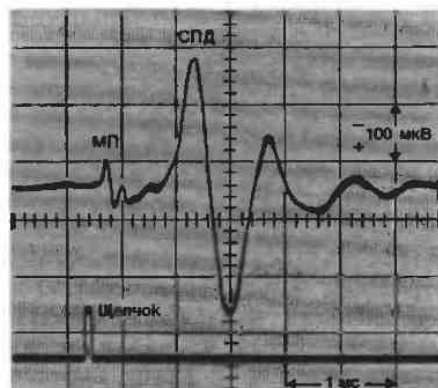


Рис. 12.11. Микрофонный потенциал улитки (МП) и составной потенциал действия (СПД) слухового нерва, зарегистрированные у круглого окна при звуке щелчка

лимфатическим пространством и их внутриклеточной средой существует значительная разность потенциалов (не менее 150 мВ), синхронно со стимулом возникают локальные ионные токи, меняющие мембранный потенциал волосковых клеток, т.е. генерирующие рецепторный потенциал (так называемая **гипотеза батареек**) [7, 29, 48]. Зарегистрировать его трудно, но возможно [7, 29, 48]. Проще все же, поместив макроэлектроды вблизи рецепторов в барабанную лестницу или на круглое окно, записать **микрофонный потенциал улитки** (рис. 12.11).

Он аналогичен выходному напряжению микрофона и достаточно точно отражает изменения звукового давления. Магнитофонная запись речи, выполненная путем подключения к микрофонному потенциалу подопытного животного, вполне разборчива. Происхождение этого потенциала неясно; первоначально предполагалось о том, что он состоит из регистрируемых внеклеточно компонентов рецепторных потенциалов волосковых клеток, уже не вполне приемлемо. Как показали внутриклеточные отведения из внутренних и наружных воло-

сковых клеток [7, 33, 34], хотя рецепторные потенциалы ими и генерируются, при высокой частоте стимулов регистрируется только постоянное напряжение: мембранный потенциал волосковых клеток не меняется синхронно с высокочастотным звуком. Микрофонный же потенциал:

- 1) синхронен звуковому стимулу практически без латентного периода;
- 2) лишен рефрактерного периода;
- 3) лишен измеримого порога;
- 4) не подвержен утомлению; т.е. во всех отношениях отличается от нейронного потенциала действия.

Деполяризация волосковых клеток вызывает выброс из их базальной части медиатора (возможно, глутамата [38]), возбуждающего афферентные нервные волокна. Когда около уха раздается щелчок (короткий импульс давления), волокна слухового нерва активируются синхронно и от круглого окна, помимо микрофонного, можно записать еще и составной потенциал действия. Более длительные звуки вызывают асинхронную импульсацию, не суммирующуюся в отдельные потенциалы действия. На рис. 12.11 показаны микрофонный потенциал улитки (МПУ) и составной потенциал действия (СПД), вызванные щелчком. Они были зарегистрированы на кошках, однако их можно записать и у человека, когда в диагностических целях электрод пропускают через барабанную перепонку и подводят к круглому окну.

Кодирование звука в волокнах слухового нерва. В улитковом нерве 90% афферентных волокон миелинизированы и отходят от внутренних волосковых клеток. Каждое контактирует только с одной из них, т.е. с очень малой частью улитки. Эти волокна достаточно толсты для регистрации в них с помощью микроэлектродов потенциалов действия и изучения ответа на звуковую стимуляцию (волокна, отходящие от наружных волосковых клеток, для этого слишком тонки). Так как каждый участок улитки соответствует определенной частоте, каждое из таких волокон сильнее всего возбуждается своей **характеристической частотой** звука, а другими частотами не активируется совсем или активируется лишь при повышении звукового давления. Это отражено на рис. 12.12, где представлен график зависимости порога восприятия от частоты стимула для двух разных волокон. Критерием для установления порога служит определенное повышение активности над ее спонтанным уровнем. Каждое волокно возбуждается при значениях частоты и интенсивности в пределах закрашенной на рисунке области. У ограничивающей ее кривой **частотно-пороговой характеристики** заметен узкий, заостренный низкочастотный участок и широкий высокочастотный. Частотно-пороговые характеристики отражают распределе-

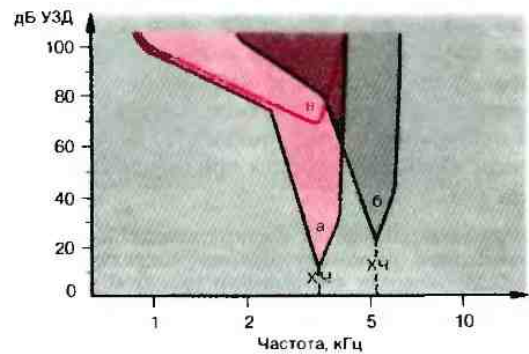


Рис. 12.12. Схематичные частотно-пороговые кривые двух афферентных волокон слухового нерва (а, б) с различными характеристическими частотами (X_Ч). Кривая в типична для волокна с патологическими изменениями, вызванными повреждением внутреннего уха

ние частотных максимумов на основной мембране. Реакция одиночного волокна на стимул, выраженная в виде такой кривой, представляет собой спектральный анализ звука. Если в нем несколько различных частот, активируется несколько групп нервных волокон. *Длительность* звукового стимула кодируется продолжительностью нервной активности, а *интенсивность* — ее уровнем. При увеличении звукового давления возрастает и частота импульсации нейронов (до некоторого предела, после чего наступает насыщение). При очень высоком давлении, кроме того, активируются и соседние волокна, находившиеся прежде в состоянии покоя. Такой процесс показан на рис. 12.12; оба волокна возбуждаются, если звук соответствует области перекрытия их частотно-пороговых характеристик. Итак, на уровне первичных афферентов звуковой стимул раскладывается на частотные компоненты. Каждый из них возбуждает соответствующие нервные волокна. На более высоких уровнях слухового тракта нейроны могут вести себя и по-иному.

При повреждениях улитки чувствительность и частотная избирательность афферентных волокон снижаются (рис. 12.12). Рецепторный потенциал внутренних волосковых клеток также меняется и, как говорилось выше, то же происходит с механическими колебательными свойствами основной мембраны. Последние, можно полагать, и определяют поведение этих клеток и волокон, однако сами зависят от процесса активного механического усиления, за который, возможно, отвечают наружные волосковые клетки. Согласно существующей гипотезе, они стимулируются звуком первыми и генерируют дополнительную колебательную энергию той же частоты. Затем она передается внутренним волосковым клеткам. Если это верно, речь идет о своего рода гибриде между сенсорной клеткой и генератором механической энергии [7, 44]. Мно-

жество вопросов здесь пока не находит ответа, однако способность улитки как вырабатывать, так и анализировать звуковую энергию бесспорна. Звук, генерируемый в улитке, можно измерить даже снаружи от барабанной перепонки [7, 36]. Эти процессы очень часто нарушаются при различных повреждениях (см. с. 295).

Наружные волосковые клетки подходят на роль активных усилителей, поскольку содержат сократительные белки и обслуживаются чрезвычайно развитой эфферентной сетью. Кроме того, их афференты явно не существенны для передачи информации в мозг [7, 13].

Кодирование звуковых частот по принципу локализации рецептора рассмотрено выше. Второй вид кодирования информации в слуховом нерве следующий. Тоны частотой до 5 кГц обычно вызывают нейронную импульсацию в слуховом нерве только в определенных фазы цикла звукового колебания. В результате временная структура стимула (например, период Т на рис. 12.5, Б) представлена группами потенциалов действия, передаваемых в ЦНС по слуховому нерву в соответствующие моменты времени. Мозг, очевидно, способен оценивать временную структуру импульсации и определять лежащую в его основе звуковую частоту (так называемый **анализ периодичности**). Особенно четкие доказательства этого были получены при прямой электростимуляции слухового нерва пациентов, страдающих глухотой; периодические стимулы перерабатывались таким образом, что возникало ощущение тона определенной высоты, что показывает действительную важность анализа периодичности для слуха [30, 46].

Центральная слуховая система

Анатомия слухового тракта в виде сильно упрощенной схемы показана на рис. 12.13. Для простоты изображен только путь от левого уха. Стрелки означают синапсы с нейронами более высоких порядков. Чтобы не перегружать рисунок, возвратные коллатерали и вставочные нейроны опущены, хотя в слуховой системе такого рода связи весьма распространены.

Первичное афферентное волокно раздваивается, посылая один отросток к **вентральному**, а другой — к **дорсальному улитковым (кохлеарным) ядрам**. Их тонкая структура (особенно — дорсальных) очень сложна [11, 12, 40]. Вентральный тракт (из вентрального ядра) направляется (частично через ядро трапецевидного тела) к ипси- и контралатеральному оливарному комплексам, нейроны которых, таким образом, получают сигналы от обоих ушей. Именно данный нейронный уровень позволяет сравнивать акустические сигналы, поступающие с двух сторон организма (ниже мы вернемся к этому процессу сравнения). Дорсальный тракт (из дор-

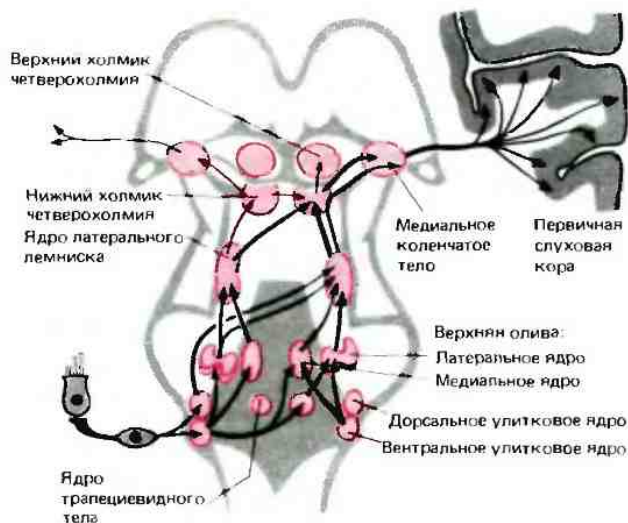


Рис. 12.13. Сильно упрощенная схема слухового тракта (только для левого уха). Чтобы продемонстрировать бинауральные взаимодействия в верхней оливе, показаны также связи *правого* вентрального улиткового ядра. Центробежные пути опущены

сального ядра) переходит на противоположную сторону тела и направляется в **ядро латерального Lemniska (латеральной петли)**. Восходящие отростки клеток оливарного комплекса как ипси-, так и контралатеральные. После синаптического переключения в ядре латеральной петли слуховой тракт проходит через **нижние холмики четверохолмия** и **медиальное коленчатое тело** в **первичную слуховую кору**, покрывающую поперечные височные извилины верхней части височных долей (извилины Гешля). Эта зона соответствует полю 41 по Бродману; большая его часть скрыта в глубине сильвиевой борозды. С первичной слуховой корой соседствуют другие проекционные участки слуховой системы, называемые вторичной слуховой корой (поле 42 по Бродману). Таким образом, предкорковый слуховой тракт состоит по крайней мере из пяти или шести нейронов, а поскольку дополнительные синаптические переключения и возвратные коллатерали на рис. 12.13 не показаны, возможны и более длинные цепи. Подробнее это изложено в работах [12, 20]. Наконец, кроме афферентных путей в состав слуховой системы входят и центробежные эфферентные волокна, также не представленные на рис. 12.13 [37].

Возбуждение центральных нейронов слуховой системы. В то время как первичные афференты слухового нерва возбуждаются чистыми тонами, т.е. очень простыми звуковыми стимулами, нейроны более высоких уровней в основном к этому не способны. В **вентральном улитковом ядре** они еще ведут себя подобно первичным нейронам. Чистые

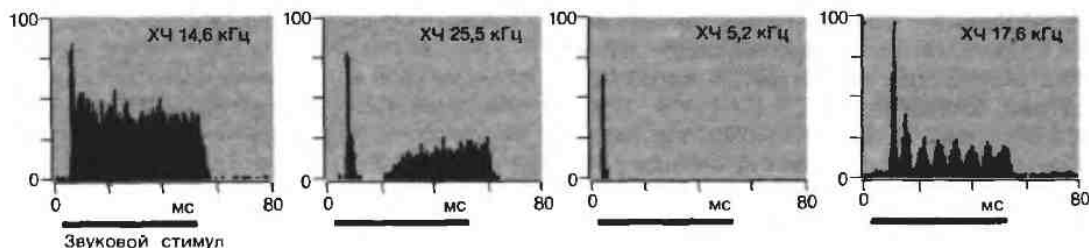


Рис. 12.14. Активность четырех нейронов дорсального улиткового ядра в ответ на действие тона характеристической частоты в течение 50 мс (по [27] с изменениями). По оси абсцисс – время; по оси ординат – число потенциалов действия

тоны надпороговой интенсивности всегда вызывают их возбуждение; у них узкие заостренные частотно-пороговые кривые и короткие латентные периоды. Однако уже в дорсальном улитковом ядре картина совершенно иная [11, 12, 47]. Хотя и здесь большинство нейронов возбуждаются чистыми тонами, типы их ответов широко варьируют. В качестве примера на рис. 12.14 показаны реакции различных волокон, исходящих из этого ядра: в каждом случае предъявлялся тон длительностью 50 мс с характеристической для данной клетки частотой. Нейрон на рис. 12.14, А ведет себя подобно первичному афференту, тогда как поведение остальных существенно иное. В некоторых из них звук может вызывать торможение; другие возбуждаются строго определенными частотами и тормозятся при незначительном отклонении от них. Есть и нейроны, особым образом реагирующие на звуки переменной частоты (так называемые частотно-модулированные тоны), хотя отвечающие и на чистые тоны. Анатомическая основа такого сложного поведения – коллатеральные связи, одни из которых возбуждающие, а другие тормозные.

Функциональное значение всего этого, очевидно, в том, что нейроны особенно четко реагируют на определенные особенности звукового стимула, способствуя распознаванию образа уже на таком низшем уровне тракта. На более высоких уровнях специфичность их ответа постепенно возрастает.

Чем дальше от улитки по слуховому тракту, тем более сложные звуковые характеристики требуются для активации нейронов [20]. Многие клетки вообще не отвечают на чистые тоны. В нижних холмиках четверохолмия, например, есть клетки, реагирующие только на частотно-модулированные тоны со специфическими направлением и степенью модуляции. Другие нейроны здесь отвечают только на амплитудно-модулированные (т.е. с переменной интенсивностью) тоны. И в этом случае модуляция часто должна обладать определенными особенностями, иначе возбуждения не вызовет.

В общем можно сказать, что информация, содержащаяся в звуковом стимуле, многократно перекодируется по мере прохождения через различные

уровни слухового тракта. В ходе этого процесса нейроны того или иного типа выделяют «свои» свойства стимула, что обеспечивает довольно специфичную активацию нейронов высших уровней.

В повседневной жизни мы практически не сталкиваемся с чистыми тонами. Окружающие нас звуки состоят из различных частотных компонентов, которые постоянно и независимо друг от друга изменяются. Варьирует также их амплитуда и длительность; они могут возникать и заканчиваться внезапно или постепенно, повторяться или быть уникальными; их источник может располагаться ближе или дальше от нас, двигаться и т.д. Человек, по крайней мере с тренированным слухом, способен оценить все эти свойства. Нейронные процессы, лежащие в основе такой оценки, выявлены главным образом в слуховой коре [47]. Например, некоторые нейроны первичной слуховой коры отвечают только на начало звукового стимула, другие – только на его окончание. Одни группы нейронов возбуждаются при звуках определенной длительности, другие – при повторяющихся звуках. Есть и клетки, активирующиеся только при той или иной частотной или амплитудной модуляции звука. Многие нейроны активируются широким диапазоном частот, т.е. шумами, у других частотно-пороговые характеристики отличаются одним или несколькими резко выраженными минимумами. Большинство корковых клеток возбуждается афферентами контралатерального уха, однако некоторые отвечают на ипсилатеральную стимуляцию, а остальные – только на двустороннюю. Значительная часть нейронов первичной слуховой коры не активируется ни при каких экспериментальных воздействиях; возможно, они высокоспецифичны и реагируют только на стимулы, которые слишком сложно воспроизвести в лабораторных условиях [47].

В целом ответы клеток первичной слуховой коры сходны с известными для сложных или сверхсложных нейронов зрительной коры (см. с. 261). Очевидно, они участвуют в распознавании слуховых образов – процессе, очень существенном, например, для понимания речи. Даже в слуховой коре обезьян обнаружены клетки, отвечающие главным образом

на звуки, связанные с внутривидовой коммуникацией. Однако свойства этих нейронов часто зависят от каких-то неизвестных параметров, и их реакции непредсказуемо варьируют [42].

Повреждение височных долей мозга, где располагается слуховая кора, затрудняет понимание речи, пространственную локализацию источника звука (см. ниже) и идентификацию его временных характеристик. Однако подобные поражения не влияют на способность различать частоту и силу звука. Более подробно центральная обработка звуковой информации рассмотрена в работах [11, 12, 20, 47].

Недавние исследования показали, что тонотоническая организация, свойственная улитке, сохраняется и на более высоких уровнях слуховой системы, включая кору. Наличие такой организации, т.е. упорядоченного распределения участков, связанных с определенными звуковыми частотами, в первичной слуховой коре раньше отрицалось.

Другим результатом, противоречащим более ранним предположениям, стал тот факт, что для слуховых нейронов высших уровней не характерны выраженные пики частотно-пороговых характеристик. У первичных афферентов слухового нерва, если экспериментальное животное находится в оптимальных условиях, они очень четкие.

Слуховая ориентация в пространстве. Центральная слуховая система очень важна для *пространственной ориентации*. Как известно из повседневного опыта, при *бинауральном* слухе направление на источник звука можно определить достаточно точно. Физическая основа такой *дирекциональности* в том, что обычно одно ухо расположено от него дальше, чем другое. Распространяясь с конечной скоростью, звук достигает более удаленного уха *позже* и с *меньшей силой*, а слуховая система способна выявить ее разницу в двух ушах уже на уровне 1 дБ [5, 11, 13, 43]. На рис. 12.15 показан метод расчета разницы во времени прохождения звука. Разница в расстоянии $\Delta s = d \cdot \sin \alpha$, где d — расстояние между ушами, а α — угол, под которым источник звука расположен относительно испытуемого. Значит, временная задержка $\Delta t = \Delta s / c$, где c — скорость звука. Человек способен уловить задержку всего в $3 \cdot 10^{-5}$ с, что соответствует отклонению источника звука от средней линии примерно на 3° . При оптимальных условиях можно различить и вдвое меньший угол.

И психофизические, и нейрофизиологические эксперименты показали, что *дирекциональный слух* основан на *разнице во времени проведения и силе звука*. При использовании наушников для независимой стимуляции каждого уха задержка сигнала или снижение его интенсивности с одной из сторон вызывает ощущение локализации звука в противоположном ухе. Задержку можно компенсировать повышением интенсивности; в этом случае кажется, что источник звука расположен в голове [5]. Сходные результаты получены в нейрофизиологических экспериментах. В верхней olive, первом уровне

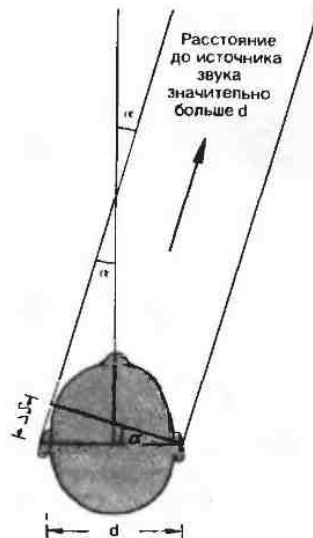


Рис. 12.15. Расчет разницы во времени достижения звуком правого и левого уха (см. текст)

слуховой системы с двусторонней афферентацией, есть нейроны, которые по отношению к временным характеристикам и интенсивности сигнала ведут себя сходным образом [11, 13, 42, 43]. Возбуждение в них максимально, когда звук в одном ухе громче, чем в другом, и предшествует ему. Другой тип клеток здесь наиболее активен, когда стимулы, достигающие обоих ушей, определенным образом различаются по времени поступления и интенсивности. Значит, первый тип клеток максимально реагирует на звук, локализованный по оси одного из ушей, а другой — на приходящий под определенным углом [11, 13, 42]. В верхних холмиках четверохолмия слуховая и зрительная афферентации, сочетаясь, дают трехмерную «карту» пространства. В *слуховой коре* некоторые клетки также активируются только при вполне определенном расположении относительно слушателя источника звука. При ее разрушении страдает и пространственная ориентация. Однако до сих пор не вполне ясно, каким образом ЦНС справляется с определением временной разницы менее 10^{-4} с.

Различий во времени проведения и интенсивности недостаточно для того, чтобы понять, спереди или сзади, сверху или снизу относительно головы находится источник звука. Для этого необходимо дополнительное устройство — ушная раковина. Ее строение так «искажает» сигнал в зависимости от расположения его источника, что его удается локализовать. В технике это можно использовать, поместив в голову манекена микрофоны на место барабанных перепонки: у полученных с их помощью стереофонических записей будет превосходное качество [5].

Слух в условиях шума. Бинауральный слух имеет и иную, более важную, чем ориентация в пространстве, функцию; он помогает анализировать аку-

тическую информацию в присутствии посторонних шумов. «Межушные» различия в интенсивности и направлении поступления сигналов используются ЦНС для подавления фонового шума и выделения полезных звуков (например, когда сосредоточиваешься на нужном разговоре в многолюдном собрании). Такой селективный фильтрующий процесс усиливает слышимость приблизительно на 10 дБ [13]. У глухих на одно ухо этого не происходит, в чем легко убедиться, заткнув себе ухо. Следовательно, при тугоухости важно восстанавливать бинауральный слух, например, с помощью слуховых аппаратов.

Адаптация слуховой системы. Слуховая система, как и другие сенсорные системы, способна к адаптации. В этом процессе участвуют как периферическое ухо, так и центральные нейроны. Адаптация проявляется во временном повышении слухового порога. Это полезно, поскольку уменьшает порог различения громкости и, таким образом, способствует дифференцировке слуховых ощущений. У адаптированного уха изофоны смещены вверх и сближены. Более подробная информация содержится в работах [14, 49].

Патофизиология нарушения слуха

Тугоухость и глухота весьма существенно сказываются на жизни больных, и потому привлекают большое внимание клиницистов. Причины этих нарушений можно разделить на три категории.

1. Нарушения проведения звука. К ним относятся повреждения среднего уха. Например, при его воспалении тимпанально-косточковый аппарат не передает нормального количества звуковой энергии внутреннему уху. В результате, даже если оно здорово, слух ухудшается. Существуют микрохирургические способы эффективного устранения таких дефектов слуха.

2. Нарушения восприятия звука. В этом случае повреждены волосковые клетки кортиева органа, так что нарушено либо преобразование сигнала, либо выделение нейромедиатора. В результате страдает передача информации из улитки в ЦНС.

3. Ретрокохлеарные нарушения. Внутреннее и среднее ухо здоровы, но поражены либо центральная часть первичных афферентных волокон, либо другие компоненты слухового тракта (например, при опухоли мозга).

Проверка слуха у пациентов называется **аудиометрией**. Для выявления и локализации повреждений слухового аппарата разработаны многочисленные тесты (подробнее — см. [24]).

Важнейший среди них — **пороговая аудиометрия**. Больному через один наушник предъявляются различные тоны. Врач начинает с явно подпороговой силы звука и постепенно увеличивает звуковое давление, пока больной не сообщит, что слышит звук. Это звуковое давление наносится на график (рис. 12.16), называемый *аудиограммой*. На стан-

дартных аудиографических бланках уровень нормального порога слышимости представлен жирной чертой и помечен «0 дБ». В отличие от рис. 12.18, более высокие пороги наносятся ниже нулевой линии и характеризуют степень утраты слуха — на сколько децибелов они ниже нормы. Подчеркнем, что речь здесь идет не о децибелах УЗД, а об утрате слуха на столько-то дБ. Например, если заткнуть пальцами оба уха, его снижение составит приблизительно 20 дБ (при выполнении этого эксперимента, конечно, надо постараться не производить слишком много шума самими пальцами). С помощью наушников тестируется восприятие звука при его *воздушной проводимости*. *Костную проводимость* проверяют сходным образом, но вместо наушников используется камертон, приложенный с тестируемой стороны к сосцевидному отростку височной кости, чтобы колебания распространялись непосредственно через череп. Сравнивая пороговые кривые для костной и воздушной проводимости, можно различить глухоту, вызванную повреждением среднего или внутреннего уха.

Глухота при повреждении среднего уха обусловлена нарушением проведения звука. Внутреннее ухо при этом здорово. В таких условиях снижение слуха выявляется в тесте на воздушную проводимость (ср. рис. 12.16), а порог для костной проводимости нормален, поскольку звуковая энергия при его проверке достигает волосковых клеток, минуя среднее ухо.

Глухота при патологии внутреннего уха обусловлена повреждением волосковых клеток; среднее ухо здорово. В этом случае порог для обоих видов проводимости повышен, поскольку и в том, и в другом случае преобразование сигнала осуществляется посредством одного и того же рецепторного процесса. Ретрокохлеарные нарушения также повышают оба порога.

С помощью камертона (обычно с частотой 256 Гц) нарушения проведения очень легко отличить от повреждений внутреннего уха или ретрокохлеарных патологий, когда известно, какое ухо слышит хуже (**тест Вебера**). Ножку колеблющегося камертона помещают на среднюю линию черепа; если поражено внутреннее ухо, больной сообщает, что тон звучит со здоровой стороны; если среднее — с пораженной.

Этот феномен просто объяснить в случае патологии внутреннего уха. Поврежденные рецепторы слабее возбуждают слуховой нерв, поэтому тон звучит громче в здоровом ухе, а за счет этого различия и возникает дирекционное ощущение (ср. с. 292). В случае поражения среднего уха мы сталкиваемся с тремя одновременными процессами. Во-первых, ухудшение колебательных свойств косточкового аппарата ослабляет передачу звука не только снаружи внутрь, но и в противоположном направлении. Следовательно, внутреннее ухо, возбуждаясь звуком, при-

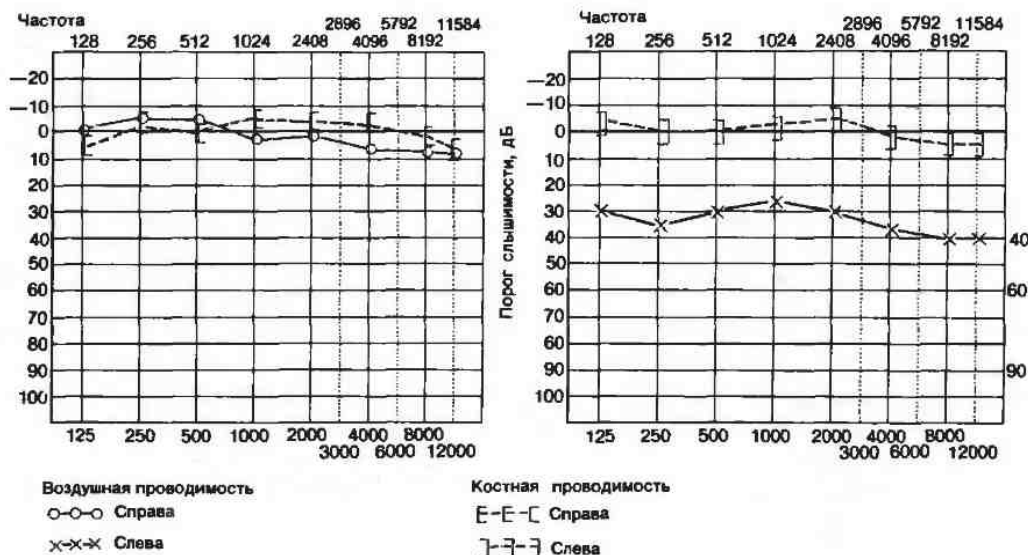


Рис. 12.16. Аудиограмма больного с левосторонним нарушением звуковой проводимости

ходящим по костям черепа, рассеивает с этой стороны во внешнюю среду меньше звуковой энергии, чем со здоровой (теория диссипации звука Маха). Во-вторых, пораженное среднее ухо обычно изменено воспалительным процессом; вес слуховых косточек здесь увеличен, что усиливает возбуждение внутреннего уха за счет костной проводимости. В-третьих, больное ухо адаптировано к пониженному уровню шумов (нарушения проводимости затрудняют их доступ к улитке), поэтому рецепторы на этой стороне чувствительнее, чем на здоровой. У людей с пораженным средним ухом все три фактора действуют синергично, создавая впечатление, что тон в нем звучит громче.

С помощью теста Ринне сравнивают воздушную и костную проводимость одного и того же уха. Звучащий камертон держат на сосцевидном отростке (костная проводимость), пока больной не перестает слышать звук, а после этого переносят непосредственно к наружному уху (воздушная проводимость). Люди с нормальным слухом и нарушенным восприятием снова слышат тон (тест Ринне положительный); те, у кого ухудшено проведение, если и слышат, то очень недолго (тест Ринне отрицательный).

Снижение слуха у пожилых — обычное явление в развитых странах. *Старческая тугоухость* сначала проявляется в высокочастотном диапазоне. У 60-летних слух снижается в среднем примерно на 40 дБ при частоте 8 кГц и на 30 дБ при 4 кГц. Нарушения при этом — кохлеарно-ретрокохлеарного типа; поскольку они часто затрагивают частоты, важные для понимания речи, человек сильно страдает. Хотя болезнь и называется «старческой», снижение слуха происходит в основном не по возрастным причинам, а в связи с шумами, связанными с цивилизацией, а их в принципе легко устранить.

В отличие от пороговой аудиометрии другие тесты используют для проверки способности различать надпороговые звуки. При *речевой аудиометрии*, предъявляя больному магнитофонную запись

стандартного набора слогов или чисел, выясняют его понимание речи. В случае поражения внутреннего уха полного понимания не наблюдается даже при высоком звуковом давлении, так как изменены частотно-пороговые характеристики волокон слухового нерва (см. ниже).

При одностороннем снижении слуха измерение так называемого **вовлечения** позволяет выяснить, поврежден ли кортиев орган. Сравнивают уровни звукового давления (УЗД) в наушниках, создающие ощущения равной громкости в обоих ушах. В больном ухе порог повышен, поэтому сначала для него необходимо более высокое звуковое давление. Затем, если поврежден кортиев орган, ощущение увеличения громкости в нем достигается при меньшем повышении звукового давления, чем в здоровом. Если усиливать звук и дальше, в конце концов при некотором его уровне громкость будет восприниматься одинаково обоими ушами при равном УЗД («положительное вовлечение»). При поражении среднего уха и ретрокохлеарных патологиях вовлечения не наблюдается [24].

Существуют тесты, в которых ощущаемое повышение громкости измеряют другими методами; их результаты объясняются так же, как и вовлечение. Например, определение **индекса чувствительности к кратковременным приростам** силы звука ныне используется главным образом потому, что позволяет проверять каждое ухо по отдельности и не требует здорового уха для сравнения. Интенсивность звучания постоянного тона с громкостью на 20 дБ выше порога слышимости на короткое время повышают на 1–5 дБ. Больные с нарушениями внутреннего уха могут различить усиление

уже на 1 дБ, тогда как здоровые – не менее чем на 5 дБ.

Слух, наконец, можно изучать, регистрируя потенциалы ствола мозга и коры, вызванные акустическими стимулами. Изменения ЭЭГ в ответ на несколько одиночных стимулов суммируются компьютером, чтобы усреднить фоновую активность, маскирующую реакцию (см. с. 138). Полученные таким образом кривые демонстрируют несколько потенциалов с различным латентным периодом; их число зависит от метода исследования (**аудиометрия вызванных потенциалов**). У ранних компонентов ответа латентный период менее 10 мс [19]. Полагают, что они возникают в различных слуховых ядрах или трактах ствола мозга, расположенных под нижними холмиками четверохолмия. В любом случае они отражают специфическую обработку информации нижележащими отделами слуховой системы. Хотя эти потенциалы также можно использовать для определения слухового порога, они гораздо полезнее для тонкой неврологической диагностики. Они позволяют проследить, до какого именно уровня сохранились нейронные процессы, возникающие в ответ на акустический стимул. При заболеваниях ствола мозга эти потенциалы изменяются.

Поздние вызванные потенциалы (с латентным периодом около 150 мс) менее специфичны, и до недавнего времени их практическое значение не учитывалось.

Механизм повреждения внутреннего уха. Хотя причины, вызывающие эти нарушения, чрезвычайно разнообразны, эксперименты на животных показали, что во всех случаях происходит повышение порогов возбудимости индивидуальных волокон слухового нерва и «приглушение» их частотно-пороговой характеристики [31]. Такая кривая для одного из патологически измененных афферентов показана на рис. 12.12. Описанные явления наблюдаются у многих или даже всех волокон, по крайней мере в определенном частотном диапазоне, что и вызывает повышение порога слышимости, нарушение способности различать частоты и в конечном итоге затрудненное понимание речи. Сравнительно сглаженная частотно-пороговая характеристика объясняет феномен вовлечения следующим образом. Волокна с нарушенной функцией совершенно не возбуждаются низким звуковым давлением. Однако при превышении порогового для них уровня дальнейшее усиление звука быстро активирует множество волокон, поскольку их частотная избирательность низка. В конце концов число возбужденных волокон с обеих сторон сравнивается, и при достаточно высоком звуковом давлении тон воспринимается обоими ушами одинаково громко.

Больные со сниженным слухом или страдающие полной глухотой сталкиваются со значительными трудностями. Отрезанные от словесной коммуникации, они во многом утрачивают контакт с близкими и другими окружающими их людьми и существенно изменяют свое поведение. С задачами, за решение которых отвечает слух, другие сенсорные каналы справляются крайне неудовлетворительно.

Слух – важнейшее из человеческих чувств, и его потерю нельзя недооценивать. Он требуется не только для понимания речи окружающих, но и для умения говорить самому. Глухие от рождения дети не научаются говорить, так как лишены слуховых стимулов, поэтому глухота, возникающая до приобретения речи, относится к особенно серьезным проблемам. Невозможность говорить приводит к общему отставанию в развитии, уменьшая возможности обучаться. Поэтому тугоухие от рождения дети должны начинать пользоваться слуховыми аппаратами до 18-месячного возраста.

Врожденное снижение слуха обнаруживается уже в первый год жизни ребенка: он не переходит от «гуления» к произнесению слогов или простых слов, а, напротив, постепенно полностью замолкает. Кроме того, самое позднее к середине второго года нормальный ребенок научается поворачиваться по направлению к звуковому стимулу.

12.3. Физиология речевого аппарата

В данном разделе мы коснемся физиологии периферического речевого аппарата. Процессы в ЦНС, лежащие в основе речи, нарушение которых куда более тяжело отражается на коммуникации, чем поражение этих структур, здесь не рассматриваются; они упоминались на с. 155.

Основные свойства акустических речевых сигналов

Из повседневного опыта нам известно, что голоса разных людей отличаются по «высоте». У мужчин, например, они приблизительно на октаву ниже, чем у женщин. Более того, высота звучания речи и в еще большей степени пения может сильно меняться у одного и того же человека. Если спеть «ла-ла-ла» на какой-нибудь мотив, гласный звук «а» ясно выделяется в каждом слоге, хотя высота его при пении может меняться. И напротив, если, сохраняя высоту тона, изменять гласные в последовательных слогах (на «е», «о», «и», «у»), слушатель прекрасно это заметит. Таким образом, акустические сигналы, производимые речью или пением и анализируемые слуховой системой, должны обладать по крайней мере двумя независимыми параметрами, один из которых обеспечивает информацию о высоте звука, а другой – о фонемном составе, например, передавая характеристики звука «а». Так на самом деле и есть. Эти два параметра обеспечиваются двумя фундаментально различными механизмами. Контролирующий высоту звука называется **фонацией** и локализован в гортани; его физическая основа – колебания голосовых связок. Механизм, определяющий фонемную структуру, называется **артикуляцией**. Его физическая основа –

резонанс ротовой полости (в некоторых случаях и носоглоточной области). То, что два этих механизма действительно различны, хорошо заметно при шепоте (с. 299). У него вообще нет высоты тона, поскольку фонация отсутствует и происходит только артикуляция.

Фонация

Функциональная анатомия гортани. Гортань расположена над трахеей (рис. 12.17). Она состоит из кольцевого перстнеидного, а также щитовидного и шарнирных черпаловидных хрящей. Щитовидный хрящ движется относительно перстнеидного двумя способами — скользит вперед и отклоняется вперед и вниз. Черпаловидные хрящи помещаются на заднем верхнем краю перстнеидного и могут сдвигаться или раздвигаться, скользя по нему (ср. рис. 12.18), вращаться вокруг своей длинной оси, а также наклоняться вперед. Между щитовидным хрящом и голосовыми отростками черпаловидных хрящей расположены окутанные складками слизистой оболочки **голосовые связки**, щель между ними называется **голосовой**. Через нее во время речи и дыхания проходит воздух. У мускулатуры гортани особое функциональное значение. **Перстнещитовидная мышца** расположена вентрально между перстнеидным и щитовидным хрящами; **перстнечерпаловидные мышцы** состоят из двух частей с каждой стороны: латеральной, проходящей от черпаловидного хряща к боковой поверхности перстнеидного, и задней, соединенной с задней поверхностью последнего; **черпаловидные мышцы** соединяют дорсальные поверхности тех же хрящей; **голосовые** (внутри голосовых связок) идут от щитовидного хряща к черпаловидным; латеральные них лежат щито-черпаловидные мышцы.

Гортань иннервируется двумя ветвями блуждающего нерва. Верхний гортанный нерв содержит сенсорные волокна, идущие от слизистой, и двигательные волокна, обслуживающие перстнещитовидную мышцу. Нижний гортанный нерв — это конечная ветвь возвратного, включающая двигательные волокна, иннервирующие остальные мышцы гортани, и сенсорные волокна из области под голосовой щелью.

Роль гортанных мышц состоит в изменении ширины этой щели и степени натяжения голосовых связок, что необходимо для фонации. Такое действие оказывают и другие мышцы, прямо или косвенно связанные с гортанью, например грудино-подъязычная. Голосовая щель расширяется задней перстнечерпаловидной мышцей, которая растягивает черпаловидный хрящ, разворачивая его голосовые отростки в стороны (ср. рис. 12.18), а сужается черпаловидными, латеральными перстнечерпаловидными и щито-черпаловидными мышцами. **Натяжение** голосовых связок регулируется также перстнещитовидной и голосовыми мышцами. Первая из них наклоняет щитовидный хрящ вперед (ср. рис. 12.17), отодвигая его от голосовых отростков черпаловидных хрящей, вследствие чего голосовые связки натягиваются. Голосовые мышцы увеличивают их натяжение путем изменения модуля упругости системы, связанного со степенью сокращения ее мускулатуры. В процессе нормального дыхания задние перстнечерпаловидные мышцы удерживают

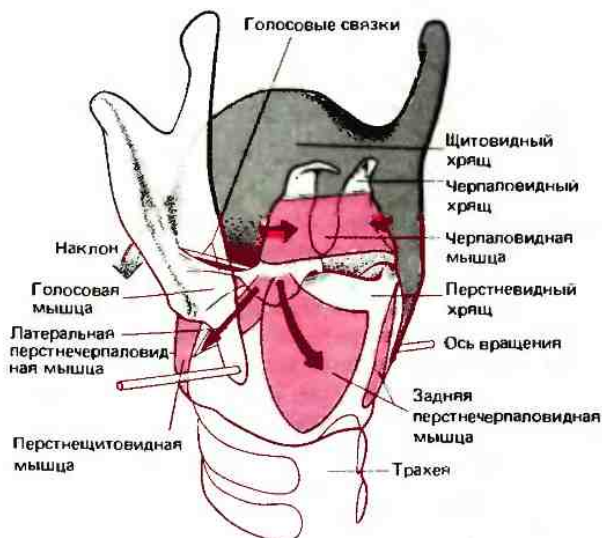


Рис. 12.17. Схема гортани и ее мышц. Серой стрелкой показано направление, в котором может отклоняться щитовидный хрящ

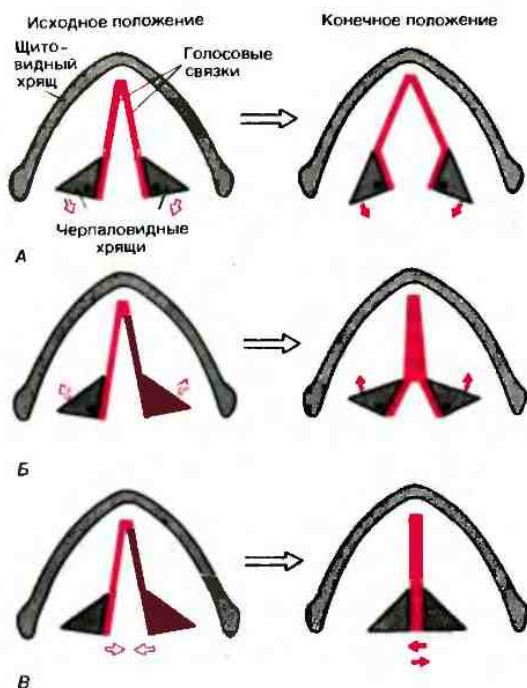


Рис. 12.18. Схема функционирования мышц гортани. Сама она изображена примерно так, как ее видно при обследовании введенным внутрь зеркалом; показаны щитовидный и черпаловидные хрящи и голосовые связки. А. Расширение голосовой щели задней перстнечерпаловидной мышцей. Б. Сужение голосовой щели латеральными перстнечерпаловидными мышцами; остается лишь мелкое треугольное отверстие. В. Полное закрытие голосовой щели черпаловидными мышцами

живают голосовую щель широко открытой (ср. рис. 12.18).

Механизм фонации (формирование голоса). Первая фаза речи или пения — подготовка к выдоху. В отличие, однако, от нормального дыхания голосовая щель при этом закрыта или лишь слабо приоткрыта. В результате в грудной клетке возникает более высокое, чем при обычном выдохе, предголосовое давление, всегда превышающее 400–600 Па (4–6 см вод. ст.), легко достигающее 2000 Па (20 см вод. ст.) и более. При закрытой голосовой щели голосовые связки под его действием выгибаются; в этот момент воздух проходит через нее в ротоглоточную полость. Поскольку голосовая щель — узкое место на пути выдыхаемого воздуха, скорость его потока здесь значительно выше, чем в трахее, а давление (по закону Бернулли) — намного ниже. Вследствие этого голосовая щель закрывается, и весь процесс повторяется снова. Таким образом голосовые связки совершают колебания Бернулли. Постоянно прерываемый в их ритме воздушный поток дает слышимый звук — голос — с основной частотой («высотой»), соответствующей частоте этого прерывания.

Поскольку такое открывание-закрывание голосовой щели не может синусоидально модулировать воздушный поток, возникает не чистый тон, а смесь тонов, богатая гармониками [6]. Число открываний и замыканий в единицу времени, т.е. основная частота звука, зависит в первую очередь от натяжения голосовых связок и только во вторую — от предголосового давления. Оба этих параметра изменяются при сокращении мышц гортани и грудной клетки. Повышение натяжения голосовых связок (или предголосового давления) увеличивает основную частоту звука. Таким образом во время речи или пения ее можно регулировать сознательно. Именно такие действия лежат в основе приведенного выше примера с произнесением звука «а», который поется на разные лады. Анатомические различия гортаней, особенно по длине голосовых связок, сказывающейся на их колебательных свойствах, приводят к разделению голосов на бас, тенор, альт и сопрано. В каждом из этих диапазонов есть несколько регистров.

Чтобы воспроизводить и поддерживать звучание нужного «тона», певцу необходима очень тонкая координация работы участвующих в этом процессе мышц. К механизмам такой регуляции относятся проприоцепция мышц и слизистой гортани, а также слуховая обратная связь. Результат удивительно точен. Профессиональный певец может повторить тон с отклонением по частоте менее 1%. Особенно трудно изменить интенсивность его звучания, сохраняя прежнюю высоту. Поскольку повышение предголосового давления, требующееся для повышения силы звука, также несколько увеличивает частоту колебаний голосовых связок, это компенсируется уменьшением их натяжения путем расслабления перстнечного

видной мышцы. Такой процесс продемонстрирован электромиографически.

При пении можно добиться звука значительной силы; сопрано на расстоянии 1 м легко создает звуковое давление более 100 дБ УЗД.

Обратная слуховая связь чрезвычайно важна для речи. У оглохших людей она существенно нарушается, а глухие от рождения дети не научаются говорить.

При шепоте голосовые связки не вибрируют. Они прилегают друг к другу, оставляя мелкое треугольное отверстие в области черпаловидных хрящей (ср. рис. 12.18). Воздух, проходящий через него, вызывает шум, который можно использовать для артикуляции и речи.

Артикуляция

Функциональная анатомия «голосового тракта». Пройдя голосовую щель, воздух попадает в ротоглотку, т.е. в так называемый голосовой тракт, охватывающий глоточную, носовую и ротовую полости и сильно варьирующий по форме. Носоглотка отделена мягким небом от ротовой полости. Конфигурация последней значительно изменяется и зависит от положения языка и челюстей; язык, в частности, может, приподнимаясь, разделять ее на две части (рис. 12.19). Это обеспечивается небной и жевательной мускулатурой и особенно мышцами языка, который благодаря сокращению как собственных, так и многочисленных мышц, подходящих к нему от различных мест прикрепления на костях или управляющих перемещениями подъязычной кости, способен занимать во рту практически любое положение.

Механизм артикуляции. Периодическое прерывание воздушного потока в голосовой щели не единственное акустическое явление при фонации. В других узких местах дыхательного тракта при достаточно высокой скорости выдоха турбулентные вихри также производят сравнительно слабый шум в широком диапазоне частот. У отдельных участков голосового тракта есть собственные частоты колебаний, зависящие от их конфигурации в данный момент времени. Звук возникает здесь, когда воздух, заполняющий эти полости, приходит в колебательное движение. Например, шелкая пальцем по щеке, можно слышать собственную частоту колебаний ротовой полости (попробуйте сделать это в тихой комнате). Шумы, возникающие в сужениях дыхательного тракта, и богатые обертонами звуки, формирующиеся голосовыми связками, также содержат такие частоты: голосовой тракт резонирует [1, 7], усиливая их до надпорогового уровня и делая хорошо слышимыми. У каждой из полостей, образующихся при различных конфигурациях голосового тракта, есть специфическая собственная частота колебаний. Во время артикуляции при каждом

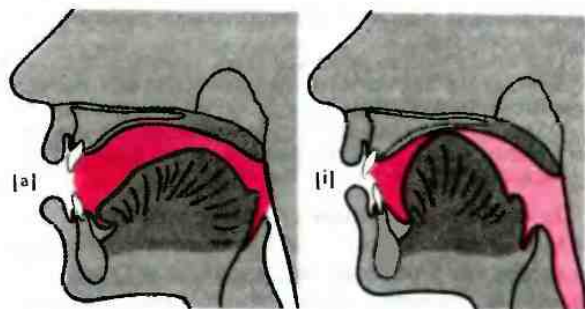


Рис. 12.19. Ротоглоточное пространство при произнесении звуков [a] (слово "father") и [i] ("seat")

особом положении челюстей, языка и мягкого нёба возникают частоты или группы частот, которые становятся слышимыми за счет резонанса [6, 15]. Диапазоны таких частот, характерные для той или иной конфигурации голосового тракта и зависящие только от нее, а не от голоса, формирующегося в гортани, называются **формантами**. Используя для дыхания газовую смесь, отличную от обычного воздуха по скорости проведения звука (например, гелиевую), легко экспериментально продемонстрировать существенную роль в артикуляции резонансных феноменов. Поскольку резонансные свойства голосового тракта изменятся, речь станет почти неразборчивой, хотя колебания голосовых связок останутся прежними.

Гласные. Во время нормальной речи гласные формируются благодаря резонансу голосового тракта, конфигурация которого относительно стабильна, а рот открыт для произнесения звука [6]. В английском языке мягкое нёбо при этом обычно опущено и носоглоточное пространство к колебаниям полости рта не присоединяется. **Форманты**, связанные с таким резонансом, ответственны за то, чтобы гласный звук, скажем «а», различался как таковой независимо от высоты звучания и не смешивался с другими гласными. Форманты, а в некоторых случаях и их комбинации, служат, таким образом, акустическими эквивалентами конкретных гласных (а также некоторых согласных). На рис. 12.19 приведены примеры конфигураций полости рта при произнесении английских [a] и [i]. В зависимости от того, разделяет ли язык полость рта, и если да, то каким образом, формируются пространства различных размеров и соответственно те или иные формантные частоты. Каждый гласный звук определяется по крайней мере двумя формантами. В табл. 12.1 перечислены эти звуки для английского языка, а на рис. 12.20 показаны соответствующие частоты двух их главных формант (из [1]). У других часто встречающихся формант интенсивность мала, и здесь они не рассматриваются.

Таблица 12.1. Гласные английского языка (с изменениями по [1])

Переднего ряда (язык направлен вперед)	Среднего ряда (язык в середине ротовой полости)	Заднего ряда (произносится с помощью задней части языка)
[i] seat	[ɜ] dirt	[ɑ] cart
[ɪ] bit	[ʌ] hut	[o] rod
[e] head	[ə] the	[ɔ] cord
[æ] hat		[ʊ] would
		[u] rude

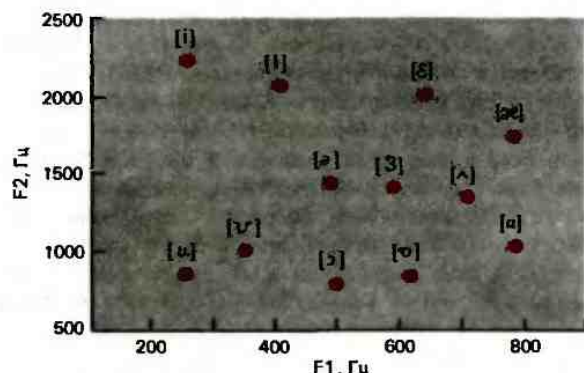


Рис. 12.20. Частоты первой (F1, ось абсцисс) и второй (F2, ось ординат) формант гласных английского языка, произносимых типичным мужским голосом [1]

Варьируя положение губ, легко наблюдать, как изменения конфигурации полости рта вызывают переход одного гласного в другой.

Дифтонги и полугласные Эти фонемы похожи на истинные гласные, однако во время их произнесения голосовой тракт нестабилен; в ходе артикуляции он изменяется. Примеры английских дифтонгов – звуки [eɪ] ("ray") или [aɪ] ("high"). В случае полугласных такие изменения происходят быстрее; их примеры – [j] ("you") или [w] ("wall"); эти фонемы начинаются так же, как [i] и соответственно [u]. Согласные [ɹ] и [l] также относятся к данной фонетической группе.

Согласные. Эта группа включает большое количество фонем, при формировании которых голосовой тракт нестабилен, а звук произносится не обязательно ртом. Они могут быть звонкими (т. е. сопровождаться колебаниями голосовых связок) или глухими (таких колебаний не происходит). В целом голосовой тракт здесь сужен сильнее, чем при произнесении гласных; конкретная форма его сжатия – с помощью зубов, губ и языка – определяет, какой именно согласный звук произносится. Среди них различают фрикативные (щелевые) и взрывные (смычные).

Фрикативные согласные обусловлены турбулентным потоком воздуха в сужении голосового тракта. Если сужение возникает между верхними зубами и нижней губой, формируются губно-зубные согласные [v] или [ɸ]. Прижатие кончика языка к верхним зубам дает зубные звуки [ð] и [θ]. Альвеолярные звуки [z] и [s] образуются при сжатых зубах, когда кончик языка помещается против ячеек их верхнего ряда. Если язык направлен к твердому нёбу, формируются нёбные звуки [ʒ] и [ʃ]. Наконец, звук [h] образуется при полукрытой голосовой щели. Эта классификация приведена в табл. 12.2.

Взрывные согласные формируются при резком открывании полностью закрытого голосового тракта и внезапном снижении давления в легких. Место перекрытия движения воздуха опять-таки определяет, какой именно звук образуется (табл. 12.2). Например, если тракт перегороден мягким нёбом, получаются [g] и [k]. Взрывные звуки часто трудно различимы по своему частотному спектру; важнейший признак здесь для идентификации фонемы — ее длительность (рис. 12.21).

Носовые согласные. При их произнесении полость носоглотки широко открыта и звук производится носом (в этом легко убедиться, зажав его пальцами: согласные [m] и [n] в таких условиях невозможно долго тянуть).

Звуковая спектрография

Речь можно записать с помощью микрофона и разбить на составляющие ее частотные компоненты, используя фильтры с заданной полосой пропускания. Такая форма представления частотного состава звука в зависимости от времени — звуковая

Таблица 12.2. Согласные английского языка (с изменениями по [1])

	Звонкие	Глухие
Фрикативные		
Губно-зубные	[v] van	[ɸ] fix
Зубные	[ð] this	[θ] thick
Альвеолярные	[z] zoo	[s] seat
Нёбные	[ʒ] azure	[ʃ] ship
Междудвязочный		[h] hat
Взрывные		
Губные	[b] bat	[p] pig
Альвеолярные	[d] dog	[t] tell
Задненёбные	[g] get	[k] kick
Носовые		
Губной	[m] man	
Альвеолярный	[n] null	
Нёбно-задненёбный	[ŋ] sing	

спектрограмма (рис. 12.21) — демонстрирует обсуждавшиеся выше акустические характеристики, в особенности форманты. Время откладывают по оси абсцисс, частоту — по оси ординат. Черный цвет соответствует интервалу, в течение которого данная частота присутствует в произносимом звуке. Чем темнее этот участок, тем больше звуковой энергии в данном частотном диапазоне. Форманты на таком графике легко различимы; из него ясно, например, что у взрывного звука [t] и фрикативных [s] и [z] широкий частотный спектр с высокочастотными компонентами.

Нарушения речи

Сложный механизм речи может нарушаться в различных своих звеньях. Различают в основном его *периферические* и *центральные* расстройства. **Периферические**

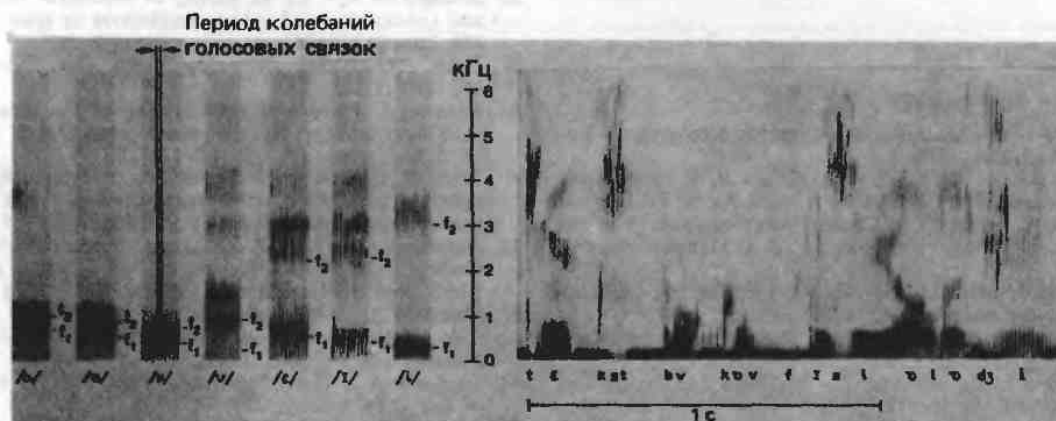


Рис. 12.21. Спектрограммы гласных [a], [o], [ɔ], [v], [ε], [i], [i] и фразы "textbook of physiology". По оси абсцисс отложено время, а по оси ординат — частоты в диапазоне 0–6 кГц, представленные в составном звуке. Интенсивность затемнения соответствует звуковой энергии данной частотной области. f = форманта (пубезно предоставлено д-ром W. Ainsworth)

часто вызываются одно- или двусторонним параличом мышц гортани в результате паралича возвратного нерва. Неглубокие поражения приводят к хрипоте, тогда как полный двусторонний паралич делает фонацию невозможной (**афония**). Поскольку в этих условиях голосовая щель не открывается активным путем (паралич задних перстнечерпаловидных мышц), дыхание весьма затруднено. Тем не менее словесное общение все-таки возможно **шепотом**, так как формантная артикуляция не затронута. Даже после хирургического удаления гортани больной способен научиться **пищеводной речи**. Воздух заглатывается в пищевод, а затем, выходя из него, создает шум, вовлекающий в резонансные колебания полость рта и глотки; возникают форманты, соответствующие положению артикуляционных структур. У таких больных возможно и электронное протезирование фонации с помощью генератора скрипящих шумов, который, когда прижат к дну рта, вызывает резонансные колебания. Поскольку голосовой тракт способен приобретать различные артикуляционные конфигурации, получаются форманты, складывающиеся в достаточно разборчивую речь.

Если же ненормально функционируют мышцы языка и глотки, речь часто серьезно страдает, так как образование формант невозможно. Примером служит «тягучая» речь при бульбарном параличе — неврологическом заболевании, поражающем двигательные ядра черепномозговых нервов, что нарушает иннервацию мускулатуры языка.

Врожденное расщепление твердого неба («волчья пасть») также препятствует нормальному образованию формант, поскольку полости рта и носоглотки сообщаются у таких больных щелью. Лечение — хирургическое устранение дефекта.

Повреждение центра Брока — главная причина **центральных нарушений речи**. В этом случае она утрачивается даже при полной интактности первичной двигательной коры, обслуживающей речевую мускулатуру, соответствующих черепно-мозговых нервов и их ядер, а также периферического аппарата. Такое состояние называется **моторной афазией** (см. с. 156). Более подробно нарушения речи рассмотрены в работе Леннеберга [15].

9. *Honrubia V., Brazier M.* Nystagmus and Vertigo. Clinical Approaches to the Patient with Dizziness, New York, Academic Press, 1982.
10. *Igarishi M., Black F.O.* Vestibular and Visual Control on Posture and Locomotor Equilibrium. Basel, Karger Verlag, 1985.
11. *Irvine D.R.F.* The Auditory Brainstem. Progress in Sensory Physiology, Vol. 7, Berlin, Heidelberg, Springer, 1986.
12. *Keidel W.D., Neff W.D.* (eds.). Handbook of Sensory Physiology, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, Vol. V, 1 (1974), Vol. V, 2 (1975), Vol. V, 3 (1976).
13. *Klinke R., Hartmann R.* (eds.). Hearing — Physiological Bases and Biophysics, Berlin, Springer, 1983.
14. *Kryter K.D.* The Effects of Noise on Man. 2nd Edition, New York-San Francisco-London, Academic Press, 1985.
15. *Lenneberg.* Biological Foundations of Language, New York, Wiley, 1967.
16. *London N., Melita O.* (eds.). Life Sciences Research in Space, Paris, European Space Agency, 1984.
17. *Moore B.C.J.* An Introduction to the Physiology of Hearing, London, Academic Press, 1982.
18. *Moore B.C.J., Patterson R.D.* (eds.). Auditory Frequency Selectivity, New York, Plenum Press, 1986.
19. *Moore E.J.* Bases of Auditory Brain-Stem Evoked Responses, New York, Grune & Stratton Inc., 1983.
20. *Pickles J.O.* An Introduction to the Physiology of Hearing. 2nd Edition, London, Academic Press, 1988.
21. *Precht W.* Neuronal Operations in the Vestibular System, Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag, 1978.
22. *Proctor D.F.* Breathing. Speech and Song. Wien, Springer, 1980.
23. *Reason J.T., Brand J.J.* Motion Sickness, New York, Academic Press, 1975.
24. *Rintelmann W.F.* Hearing Assessment, Baltimore, University Park Press, 1979.
25. *Roederer J.G.* Introduction to the Physics and Psychophysics of Music, New York, Springer, 1975.
26. *Wilson V., Jones G.M.* Mammalian Vestibular Physiology, New York, Plenum Press, 1979.

Оригинальные статьи и обзоры

27. *Adams J.C.* Single unit studies on the dorsal and intermediate acoustic striae, J. comp. Neurol., **170**, 97–106 (1976).
28. *Baumgarten R.V.* Et Al. Effects of rectilinear acceleration and optokinetic and caloric imulations in space, Science, **225**, 208–212 (1984).
29. *Dallos P.* Cochlear Physiology. Ann. Rev. Psychol., **32**, 153–190 (1981).
30. *Evans E.F.* Place and time coding of frequency in the peripheral auditory system: some physiological pros and cons. Audiology, **17**, 369–420 (1978).
31. *Evans E.F., Klinke R.* The effects of intracochlear and systemic furosemide on the properties of single cochlear nerve fibres in the cat, J. Physiol., **331**, 409–427 (1982).
32. *Harimann R., Klinke R.* Discharge properties of afferent fibres of the goldfish semicircular canal with high frequency stimulation, Pflügers Arch., **338**, 111–121 (1980).
33. *Hudspeth A.J.* Mechano-electrical transduction by hair cells in the acousticolateralis sensory system. Ann. Rev. Neurosci., **6**, 187–215 (1983).
34. *Hudspeth A.J.* The cellular basis of hearing: The biophysics of hair cells, Science, **230**, 745–752 (1985).
35. *Johnstone B.M., Patuzzi R., Yates G.K.* Basilar membrane measurements and the travelling wave, Hear. Res., **22**, 147–153 (1986).
36. *Kemp D.T.* Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system, J. Acoust. Soc. Am., **64**, 1386–1391 (1978).

12.4. Литература

Учебники и руководства

1. *Ainsworth W.A.* Mechanisms of Speech Recognition, Oxford, Pergamon, 1976.
2. *Altschuler R.A., Bobbin R.P., Hoffmann D.W.* Neurobiology of Hearing, The Cochlea, New York, Raven Press, 1986.
3. *Baloh R.W., Honrubia V.* Clinical Neurophysiology of the Vestibular System, Philadelphia, F.A. Davis Company, 1979.
4. *Berlin Ch.J.* (ed.). Hearing Science, London and Philadelphia, Taylor and Francis, 1985.
5. *Blauert J.* Spatial Hearing, MIT Press, Cambridge Mass, 1983.
6. *Flanagan J.L.* Speech Analysis. Synthesis and Perception, 2nd Edition, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1972.
7. *Flock A., Wersäll J.* (eds.). Cellular Mechanisms in Hearing, Hear. Res., **22**, 1–323 (1986).
8. *Gualtierotti T.* (ed.). The Vestibular System. Function and Morphology, New York-Heidelberg-Berlin, Springer-Verlag, 1981.

37. Klinke R., Galley N. Efferent innervation of vestibular and auditory receptors, *Physiol. Rev.*, **54**, 316–357 (1974).
38. Klinke R. Neurotransmission in the inner ear, *Hear. Res.*, **22**, 235–243 (1986).
39. Lim D.J. Functional structure of the organ of Corti: A review, *Hear. Res.*, **22**, 117–146 (1986).
40. Moore J. K., Osen K. K. The cochlear nuclei in man, *Am. J. Anat.*, **154**, 393–418 (1979).
41. Oman C. M., Young L. R. The physiological range of pressure difference and cupula deflections in the human semicircular canal, *Acta Oto-Laryng*, **74**, 324–331 (1972).
42. Pettigrew J. D. Mobile maps in the brain, *Nature*, **309**, 307–308 (1984).
43. Philipps D. P., Brugge J. F. Progress in neurophysiology of sound localization, *Ann. Rev. Psychol.*, **36**, 245–274 (1985).
44. Pickles J. O. Recent advances in cochlear physiology. *Progress in Neurobiol.*, **24**, 1–42 (1985).
45. Rhode W. S. Cochlear mechanics, *Ann. Rev. Physiol.*, **46**, 231–246 (1984).
46. Sachs M. B. Neural coding of complex sounds. *Speech. Ann. Rev. Physiol.*, **4**, 261–273 (1984).
47. Webster W. R., Aitkin L. M. Central auditory processing. In: *Handbook of Psychobiology*. Cazzaniga M. S., Blakemore Colin (eds.), p. 325, New York, Academic Press, 1975.
48. Weiss T. F. Relation of receptor potentials of cochlear hair-cells to spike discharges of cochlear neurons, *Ann. Rev. Physiol.*, **46**, 247–259 (1984).
49. Zwicker E. *Psychoakustik*, Berlin, Springer, 1982.

Глава 13

ВКУС И ОБОНЯНИЕ

Х. Альтнер, Й. Бекх

13.1. Характеристика химических ощущений

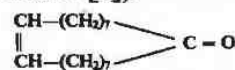
Ощущения вкуса и запаха обусловлены избирательной и высокочувствительной реакцией специализированных сенсорных клеток на присутствие молекул определенных соединений. В более широком смысле специфические реакции на химические вещества, например гормоны (с. 384) или нейромедиаторы (с. 51), характерны для многих клеток и тканей. Однако вкусовые и обонятельные сенсорные клетки действуют как экстероцепторы; их реакции дают важную информацию о внешних стимулах, обрабатываемую особыми участками мозга, которые и отвечают за соответствующие ощущения. Другие хеморецепторные клетки служат интероцепторами, определяющими, например, уровень CO_2 (разд. 21.6).

Вкус и запах можно охарактеризовать и различить на основании морфологических и физиологических критериев. Различия между двумя этими видами ощущений наиболее очевидны при сравнении типов (качеств) адекватных для них стимулов (табл. 13.1). Другие характеристики, например чувствительность к стимулам или физическое состояние последних, хотя в целом и неодинаковы, но могут и взаимоперекрываться.

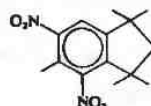
По сравнению с другими ощущениями у вкуса и обоняния значительно выше адаптируемость (ср. рис. 8.5). При длительном воздействии стимула возбуждение в афферентных путях заметно ослабляется, соответственно ослабляется и восприятие; например, уже очень быстро в среде даже с сильным запахом мы перестаем его ощущать. В равной мере характерна для химических ощущений и высокая чувствительность к определенным стимулам. Вместе с тем диапазон различаемых интенсивностей стимуляции сравнительно невелик (1:500), а порог различения высок. Показатель в степенной функции Стивенса $\psi = k \cdot (\phi - \phi_0)^n$ равен 0,4–0,6 для запаха и около 1 – для вкусовых стимулов (ср. рис. 8.14).

Первичные процессы и химическая специфичность. Первое событие при стимуляции хеморецепторов – это, согласно современным представлениям, химическое взаимодействие, основанное на слабом связывании адекватной молекулы с рецепторным белком. Из вкусовых органов выделены белки с ферментативными свойствами, субстратная специфич-

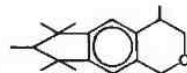
ность и кинетические особенности которых такие же, как у самих рецепторов. Последующие события, приводящие к электрической реакции клеточной мембраны, неизвестны. Каждая рецепторная клетка высокоизбирательно реагирует на специфическую группу веществ. Малейшие изменения в структуре молекулы могут изменить характер ее восприятия или сделать ее неадекватным стимулом. Стимулирующая эффективность соединения, вероятно, наиболее существенно зависит от его размера (например, длины цепи) и внутреннего распределения электрических зарядов (т.е. расположения функциональных групп). Однако тот факт, что во многих случаях молекулы веществ, сильно различающихся по химическому строению, вызывают одинаковые обонятельные ощущения, пока не получил объяснения. Например, три приведенных ниже вещества, несмотря на их структурные различия, обладают одинаковым мускусным запахом (см. Beets в [1]).



Цибетон



5,7-динитроиндан



1,3,4,6,7,8-гексагидроциклопента-2-бензапирен

Высказано предположение, что хеморецепторы содержат рецепторные центры, специфичные в отношении определенных групп веществ. Такая точка зрения подтверждается случаями частичной аносмии, т.е. нечувствительности к запаху некоторых, очень близких химических соединений (ср. с. 309). Сходным образом можно интерпретировать избирательное действие некоторых лекарственных препаратов на орган вкуса. Нанесение на язык гимнемата калия (вещества, выделенного из индийского растения *Gymnema silvestre*) приводит к утрате только восприятия сладкого – сахар вызывает во рту ощущение песка. Белок, содержащийся в плодах западно-африканского растения *Synsepalium dulcificum*, изменяет кислый вкус на сладкий, так что лимон воспринимается как апельсин (см. Kurihara в [1]). Нанесение на язык кокаина вызывает последовательную утрату всех четырех типов вкусовых ощущений: горького, сладкого, соленого и, наконец, кислого.

Таблица 13.1. Классификация и характеристика химических чувств

	Вкус	Запах
Рецепторы	Вторичные сенсорные клетки	Первичные сенсорные клетки; окончания V, IX и X черепно-мозговых нервов
Локализация рецепторов	Язык	Нос и глотка
Афферентные черепно-мозговые нервы	VII, IX	I, V, IX, X
Уровни синаптических переключений в ЦНС	1. Продолговатый мозг 2. Вентральный таламус 3. Кора (постцентральная извилина) Связи с гипоталамусом	1. Обонятельная луковица 2. Конечный мозг (препириформная кора) Связи с лимбической системой и гипоталамусом
Адекватные стимулы	Молекулы органических и неорганических веществ, главным образом нелетучих. Источник стимулов — вблизи рецепторов или в непосредственном контакте с ними	Почти исключительно молекулы органических летучих веществ в газовой фазе, растворяющиеся только вблизи рецептора. Источник стимулов, как правило, удален
Число качественно различных стимулов	Мало 4 основных	Очень большое (тысячи) множество нечетко очерченных качеств
Абсолютная чувствительность	Сравнительно низкая Не менее 10^{16} молекул в 1 мл раствора	Очень высокая для некоторых веществ (10^7 молекул, у животных — до 10^2 – 10^3 молекул в 1 мл воздуха)
Биологическая характеристика	Контактное чувство Используется для оценки качества пищи, регуляции ее потребления и переваривания (слюноотделительные рефлексы)	Дистантное чувство Используется для гигиенической оценки окружающей среды и пищи; у животных — для поисков пищи, коммуникации и в половом поведении. Включает сильный эмоциональный компонент

13.2. Вкус

Рецепторы и нейроны

У взрослых сенсорные вкусовые клетки расположены на поверхности языка. Вместе с опорными клетками они образуют в эпителии его сосочков группы из 40–60 элементов — **вкусовые почки** (рис. 13.1). Крупные, окруженные валиком сосочки в основании языка содержат до 200 вкусовых почек каждый; в более мелких грибовидных и листовидных сосочках на его передней и боковых поверхностях их лишь по нескольку. Всего у взрослого человека несколько тысяч вкусовых почек. Железы, расположенные между сосочками, выделяют омывающую вкусовые почки жидкость. Чувствительные к стимуляции дистальные части рецепторных (сенсорных) клеток образуют **микроворсинки**, выходящие в общую камеру, которая через пору на поверхности сосочка сообщается с внешней средой (рис. 13.1). Стимулирующие молекулы, диффундируя через эту пору, достигают вкусовых клеток (рецепторов).

Подобно прочим вторичным сенсорным клеткам, вкусовые генерируют при стимуляции рецепторный потенциал. Это возбуждение синаптически передается **афферентным волокнам** черепно-мозго-

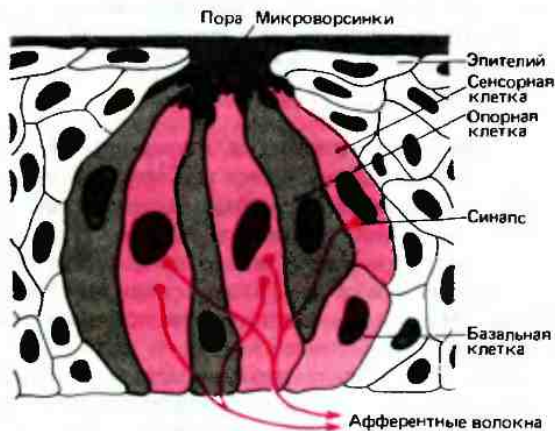


Рис. 13.1. Схема вкусовой почки, погруженной в сосочек языка; показаны базальная, сенсорная, опорные клетки и афферентные волокна соответствующего черепно-мозгового нерва

вых нервов, которые проводят его в мозг в виде импульсов. В этом процессе участвуют: **барабанная струна** — ветвь **лицевого нерва (VII)**, иннервирующая переднюю и боковые части языка, и **языкоглоточный нерв (IX)**, иннервирующий его заднюю часть (рис. 13.2). Разветвляясь, каждое афферентное волокно



Рис. 13.2. Схема языка человека. Окраской выделена его иннервация различными черепно-мозговыми нервами; контурами обведены области распределения разных типов сосочков (1 – грибовидные, 2 – окруженные валиком, 3 – листовидные). Локализация зон восприятия определенных вкусовых качеств показана знаками

получает сигналы от рецепторов разных вкусовых почек.

Замещаются вкусовые клетки очень быстро; продолжительность жизни каждой из них всего около 10 дней, после чего из базальной клетки формируется новый рецептор. Он устанавливает связь с афферентными волокнами таким образом, что их специфичность не меняется. Механизм, обеспечивающий такое взаимодействие, до сих пор не ясен (см. Oakley в [12]).

Реакции клеток и волокон. Одиночная вкусовая клетка в большинстве случаев реагирует на вещества, представляющие различные вкусовые качества, деполяризуясь или гиперполяризуясь ими (рис. 13.3). Амплитуда рецепторного потенциала повышается вместе с концентрацией стимулирующего вещества. На тип и амплитуду ответа влияет также окружающая среда (рис. 13.4).

Генераторный потенциал вызывает соответствующий уровень возбуждения афферентных волокон, формируя реакцию, называемую «вкусовым профилем» (рис. 13.5). Их импульсация зависит от реакции рецепторов следующим образом: деполяризация последних оказывает возбуждающее, гиперполяризация – тормозное действие.

Многие волокна IX пары черепно-мозговых нервов особенно сильно реагируют на вещества с горьким вкусом. Волокна VII пары сильнее возбуждаются при действии соленого, сладкого и кислого: некоторые из них сильнее реагируют на сахар, чем на соль, другие – на соль, чем на сахар, и т. д. Эти вкусоспецифичные особенности различ-

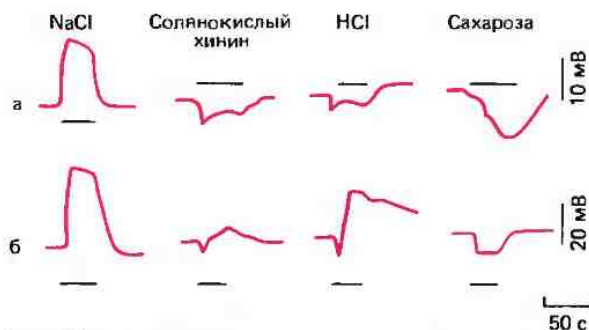


Рис. 13.3. Внутриклеточные записи рецепторных потенциалов двух вкусовых клеток (а, б) языка крысы. Стимулы: 0,5 моль/л NaCl; 0,02 моль/л солянокислого хинина; 0,01 моль/л HCl и 0,5 моль/л сахарозы. Длительность действия каждого стимула показана горизонтальным отрезком (по Sato, Beidler в [11] с изменениями)

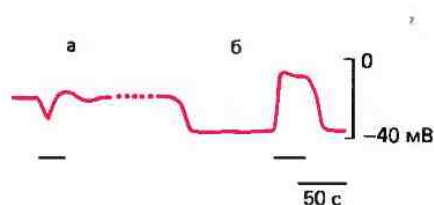


Рис. 13.4. Влияние окружающей среды на форму и амплитуду внутриклеточных записей рецепторного потенциала одиночной вкусовой клетки языка крысы, стимулированной 0,02 моль/л солянокислого хинина. Окружающая среда: а – 41,4 ммоль/л NaCl; б – дистиллированная вода (по Sato, Beidler в [11] с изменениями)

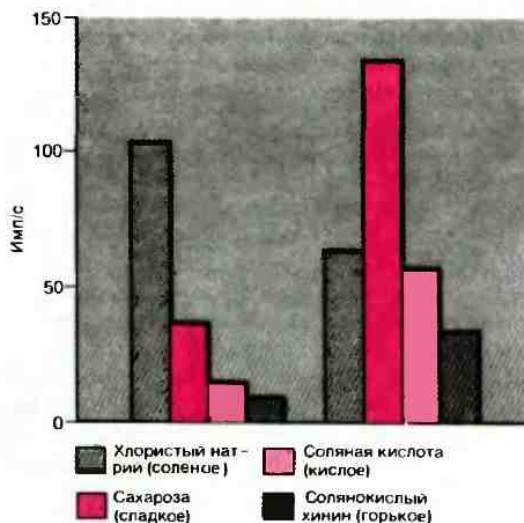


Рис. 13.5. Ответы двух одиночных волокон барабанной струны крысы на различные вещества: 0,1 моль/л NaCl; 0,5 моль/л сахарозы; 0,01 н. HCl; 0,02 моль/л солянокислого хинина (по [12] с изменениями)

ных групп афферентов обеспечивают информацию о вкусовом качестве, т.е. виде стимулирующей молекулы, а общий уровень возбуждения определенной их популяции — об интенсивности стимула, т.е. о концентрации данного вещества.

Центральные нейроны. Вкусовые волокна VII и IX пар черепно-мозговых нервов оканчиваются в пределах или в непосредственной близости от ядра одиночного пути (*nucleus solitarius*) продолговатого мозга. Это ядро через медиальную петлю (медиальный лемнис) связано с таламусом в области его вентрального постеромедиального ядра. Аксоны нейронов третьего порядка проходят через внутреннюю капсулу и оканчиваются в постцентральной извилине коры головного мозга. В результате обработки информации на перечисленных уровнях число нейронов с высокоспецифичной вкусовой чувствительностью возрастает. Ряд корковых клеток реагируют только на вещества с одним вкусовым качеством. Расположение таких нейронов указывает на высокую степень пространственной организации вкусового чувства. Другие клетки в этих центрах реагируют не только на вкус, но и на температурную и механическую стимуляцию языка.

Вкусовая чувствительность человека

Вкусовые качества. Человек различает четыре основных вкусовых качества: сладкое, кислое, горькое и соленое, которые достаточно хорошо характеризуются типичными для них веществами (табл. 13.2). Вкус сладкого ассоциируется главным образом с природными углеводами типа сахарозы и глюкозы; хлорид натрия — соленый; другие соли, например KCl, воспринимаются как соленые и горькие одновременно. Такие смешанные ощущения характерны для многих естественных вкусовых стимулов и соответствуют природе их компонентов. Например, апельсин — кисло-сладкий, а грейпфрут —

кисло-сладко-горький. У кислот вкус кислый; многие растительные алкалоиды горькие.

На поверхности языка можно выделить зоны специфической чувствительности. Горький вкус воспринимается главным образом основанием языка; другие вкусовые качества воздействуют на его боковые поверхности и кончик, причем эти зоны взаимоперекрываются (рис. 13.2).

Между химическими свойствами вещества и его вкусом не существует однозначной корреляции. Например, не только сахара, но и соли свинца сладкие, а самый сладкий вкус у искусственных заменителей сахара типа сахарина. Более того, воспринимаемое качество вещества зависит от его концентрации. Поваренная соль в низкой концентрации кажется сладкой и становится чисто соленой только при ее повышении. Чувствительность к горьким веществам существенно выше. Поскольку они часто ядовиты, эта их особенность предостерегает нас от опасности, даже если их концентрация в воде или пище очень низка. Сильные горькие раздражители легко вызывают рвоту или позывы на нее. Эмоциональные компоненты вкусовых ощущений широко варьируют в зависимости от состояния организма. Например, человек, испытывающий дефицит соли, считает вкус приемлемым, даже если ее концентрация в пище так высока, что нормальный человек от еды откажется.

Вкусовые ощущения, очевидно, весьма сходны у всех млекопитающих. Поведенческие эксперименты показали, что различные животные различают те же вкусовые качества, что и человек. Однако регистрация активности отдельных нервных волокон выявила и некоторые отсутствующие у человека способности. Например, у кошек обнаружены «водяные волокна», либо реагирующие только на раздражение водой, либо демонстрирующие вкусовой профиль, включающий воду в числе эффективных стимулов (см. Sato в [1]).

Биологическое значение. Биологическая роль вкусовых ощущений заключается не только в проверке съедобности пищи (см. выше); они также влияют на процесс пищеварения. Связи с вегетативными эфферентами позволяют вкусовым ощущениям влиять на секрецию пищеварительных желез, причем не только на ее интенсивность, но и на состав, в зависимости, например, от того, сладкие или соленые вещества преобладают в пище.

С возрастом способность к различению вкуса снижается. К этому же ведут потребление биологически активных веществ типа кофеина и интенсивное курение.

13.3. Обоняние

Поверхность слизистой носа увеличена за счет носовых раковин — гребней, выступающих с боков в просвет носовой полости. Обонятельная область, содержащая большинство сенсорных клеток, огра-

Таблица 13.2. Вещества с характерным вкусом и эффективность их воздействия на человека (Pfaffmann в [1])

Качество	Вещество	Порог восприятия, моль/л
Горькое	Сульфат хинина	0,000008
	Никотин	0,000016
Кислое	Соляная кислота	0,0009
	Лимонная кислота	0,0023
Сладкое	Сахароза	0,01
	Глюкоза	0,08
	Сахарин	0,000023
Соленое	NaCl	0,01
	CaCl ₂	0,01

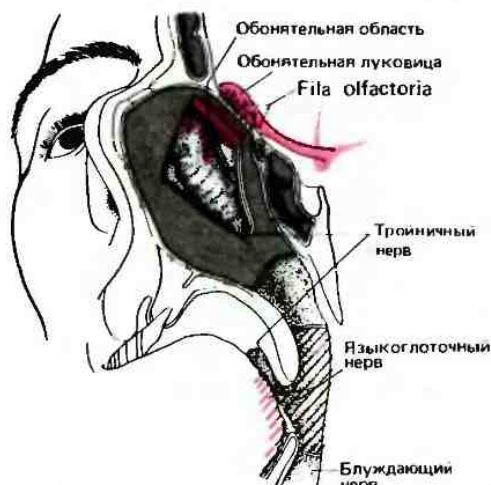


Рис. 13.6. Схема полостей носоглотки человека (сагитальный разрез). Обонятельная область ограничена верхней и средней раковинами. Показаны зоны, иннервируемые тройничным (V), языкоглоточным (IX) и блуждающим (X) нервами

ничена здесь верхней носовой раковиной, хотя в средней также есть небольшие островки обонятельного эпителия (рис. 13.6).

Рецепторы

Обонятельный рецептор—это первичная биполярная сенсорная клетка, от которой отходят два отростка: сверху—дендрит, несущий реснички, от основания—аксон. Реснички, внутренняя структура которых иная, чем у обычных киноцилий, погружены в слой покрывающей обонятельный эпителий слизи и не способны активно двигаться. Пахучие вещества, приносимые вдыхаемым воздухом, вступают в контакт с их мембраной—наиболее вероятным местом взаимодействия между стимулирующей молекулой и рецептором. Аксоны, направляющиеся в обонятельную луковицу, объединены в пучки (fila olfactoria). Во всей слизистой носа находятся, кроме того, свободные окончания *тройничного нерва*, и некоторые из них также реагируют на запахи. В глотке обонятельные стимулы способны возбуждать волокна языкоглоточного и блуждающего нервов (рис. 13.6). Слой слизи, покрывающий обонятельный эпителий, предохраняет его от высыхания и постоянно возобновляется за счет секреции и перераспределения киноцилиями.

Молекулы пахучих веществ поступают к рецепторам (сенсорным клеткам) периодически: во время вдоха ноздрями и в меньшей степени—из полости рта, диффундируя через хоаны. Таким образом, во время еды у нас возникают смешанные ощущения, в которых сочетаются вкус и запах пищи. Обню-

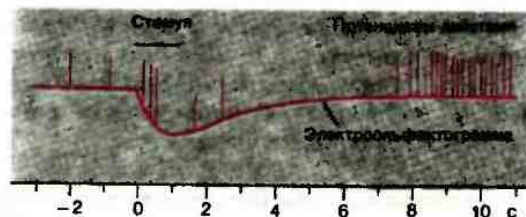


Рис. 13.7. Одновременная запись электрообонятельнограммы (красная линия) и потенциалов действия одиночного рецептора обонятельного эпителия лягушки при стимуляции нитробензолом. Длительность стимула (черный отрезок)—1 с (Gesteland в [1])

хивание—характерное поведение многих млекопитающих—значительно увеличивает приток воздуха к обонятельной слизистой и, следовательно, концентрацию в ней стимулирующих молекул.

Всего у человека в обонятельной области площадью примерно 10 см^2 около 10^7 рецепторов. У других позвоночных их бывает намного больше (у немецкой овчарки, например, $2,2 \cdot 10^8$). Обонятельные клетки, как и вкусовые, постоянно замещаются и из-за этого, по-видимому, не все функционируют одновременно.

Электроды, помещенные на обонятельный эпителий позвоночных, при действии запаха регистрируют медленные потенциалы сложной формы с амплитудой несколько милливольт. Эти *электрообонятельнограммы* (ЭОГ, рис. 13.7, см. Ottoson в [1]), как и электроретинограммы (ЭРГ), отражают суммарную активность многих клеток, поэтому не дают информации о свойствах индивидуальных рецепторов. Записать активность *одиночного рецептора* в обонятельной слизистой позвоночных удавалось только случайно (рис. 13.7). Показано, что спонтанная активность этих клеток очень низка (несколько импульсов в секунду), и каждая из них реагирует на множество веществ. Как и в случае вкусового профиля (см. с. 306), можно построить *спектр ответов* одиночного обонятельного рецептора (см. Gesteland в [1]).

Типы запахов

Человек способен различать запах тысяч различных веществ. Обонятельные ощущения можно классифицировать на основе определенного их сходства, выявив определенные **типы**, или **качества**, **запаха**. Однако сделать это гораздо труднее, чем в случае вкусовых ощущений. Неопределенность категорий очевидна и в том, что классификации, предложенные разными авторами, неодинаковы. Корреляция между химической структурой и качеством запаха еще меньше, чем в случае вкусовых раздражителей (см. с. 307). Табл. 13.3 показывает, что классы запахов, как правило, называют по их природным

Таблица 13.3. Отличительные характеристики классов запахов (Amoor, Skramlik)

Класс запахов	Известные типичные вещества	Сходство с запахом	«Стандартный» источник
Цветочный	Гераниол	Розы	d-1-β-фенилэтилметилкарбинол
Эфирный	Бензилацетат	Груши	1,2-дихлорэтан
Мускусный	Мускон	Мускуса	3-метилциклопентадекан-1-он
Камфарный	Цинеол, камфара	Эвкалипта	1,8-цинеол
Гнилостный	Сероводород	Тухлых яиц	Диметилсульфид
Едкий	Муравьиная кислота, уксусная кислота	Уксуса	Муравьиная кислота

источникам или типичным веществам; каждую категорию можно также охарактеризовать «стандартным» источником.

Нейрофизиологические основы отнесения запахов к тому или иному классу до сих пор не обнаружены. Точка зрения, согласно которой группы, объединяющие близкие по запаху вещества, чем-то отличаются друг от друга, подтверждается случаями частичного нарушения обоняния (*частичной anosмии*, ср. с. 304). При таких дефектах (по крайней мере некоторые из них генетической природы) порог восприятия определенных обонятельных стимулов повышается. При этом часто он изменяется для нескольких веществ, относящихся, как правило, к одному и тому же классу запахов. Экспериментальные данные, применяемые для классификации запахов, можно получить при анализе *перекрестной адаптации*. Она заключается в том, что когда длительное действие какого-либо запаха вызывает повышение порога его восприятия, чувствительность к запаху некоторых других веществ также понижается (рис. 13.8). Изучая количественно такие взаимные изменения порогов, можно построить схему перекрестных адаптационных взаимоотношений (рис. 13.9). Однако и это не достаточно для однозначной и детальной классификации множества пахучих веществ по вызываемым ими ощущениям [7].

При интерпретации особенностей человеческого обоняния следует учитывать, что к пахучим веществам чувствительны и окончания *тройничного нерва* в слизистой носа, а также *языкоглоточного* и *блуждающего нервов* в глотке. Все они участвуют в формировании обонятельного ощущения (рис. 13.6). Их роль, никак не связанная с обонятельным нервом, сохраняется и при нарушениях функции обонятельного эпителия вследствие, например, инфекции (гриппа), опухолей (и связанных с ними операций на мозге) или черепно-мозговых травм. В подобных случаях, объединяемых термином *гипосмия*, порог восприятия существенно выше нормального, однако способность различать запахи снижается лишь незначительно. При гипофизарном гипогонадизме (синдроме Кальмана) обоняние обеспечивается исключительно этими черепно-моз-

говыми нервами, поскольку при этом врожденном заболевании происходит аплазия обонятельных луковиц. Вредные температурные и химические воздействия могут вызвать обратимую или необратимую острую или хроническую гипосмию или anosмию в зависимости от природы и способа воздействия. Наконец, чувствительность к запахам снижается с возрастом.

Чувствительность; кодирование

Обоняние у человека очень чувствительно, хотя известно, что у некоторых животных этот аппарат еще более совершенен. В табл. 13.4 приведены концентрации двух пахучих веществ, достаточные для того, чтобы вызвать у человека соответствующие ощущения. При действии очень малых их количеств возникающее ощущение неспецифично; лишь после превышения некоторого порогового уровня запах не только выявляется, но и распознается. Например, скатол в низких концентрациях пахнет вполне приемлемо; при более высоких — отталкивающе. Таким образом, необходимо различать **порог выявления** и **порог распознавания** запаха.

Такие пороги, определяемые по ответам испытуемых или поведенческим реакциям животных, не позволяют установить *чувствительность одиночной сенсорной клетки* (рецептора). Однако, зная пространственную протяженность обонятельного органа человека и число рецепторов в его составе, можно вычислить и их чувствительность. Такие расчеты показывают, что одиночная сенсорная клетка деполяризуется и генерирует потенциал действия в ответ на одну, самое большее на несколько молекул пахучего вещества. Конечно, поведенческая реакция требует активации значительного числа рецепторов т.е. превышения определенного критического уровня отношения сигнал/шум в афферентных волокнах.

Кодирование. Кодирование обонятельных стимулов рецепторами пока можно описать только в первом приближении. Во-первых, индивидуальная сенсорная клетка способна реагировать на множество различных пахучих веществ. Во-вторых, у раз-

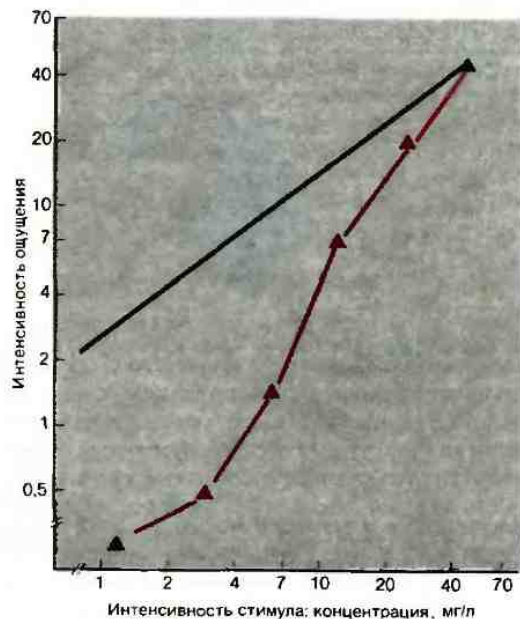


Рис. 13.8. Повышение интенсивности ощущения при увеличении интенсивности стимуляции (пропанолом) без адаптации (черная прямая) и после адаптации к пентанолу (красная кривая с черными треугольниками) (Caip, Engen в [10] с изменениями)

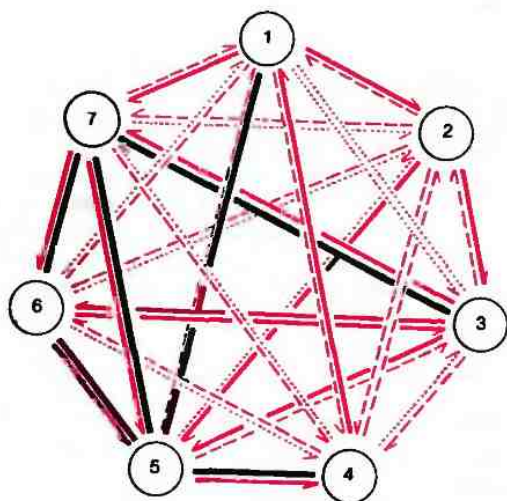


Рис. 13.9. Перекрестные адаптационные взаимоотношения семи пахучих веществ: 1—цитраль, 2—циклопентанон, 3—бензилацетат, 4—сафрол, 5—м-ксилен, 6—метилсалицилат, 7—бутилацетат. Реципрокные взаимодействия, как правило, неравносильны. Степень повышения порога восприятия обозначена следующим образом: черные линии—очень большая; красные сплошные линии—большая; красные прерывистые линии—умеренная; красный пунктир—слабая (по [7] с изменениями)

Таблица 13.4. Порог выявления для запахов масляной кислоты и бутилмеркаптана (Neuhauss, Stuiver)

Вещество	Число молекул в 1 мл воздуха	Концентрация вещества вблизи источника стимула, моль/л
Масляная кислота	$2,4 \cdot 10^9$	10^{-10}
Бутилмеркаптан	10^7	$2,7 \cdot 10^{-12}$

личных обонятельных рецепторов (как и у вкусовых) перекрывающиеся профили реакции. Таким образом, каждое пахучее вещество специфически возбуждает целую популяцию сенсорных клеток; при этом концентрация вещества отражается в общем уровне возбуждения.

Центральная обработка обонятельной информации

Обонятельная луковица. Гистологически обонятельная луковица подразделяется на несколько слоев, характеризующихся клетками специфической формы, от которых отходят отростки определенного типа с характерными связями между ними. Основные черты обработки информации здесь следующие: значительная **конвергенция** сенсорных клеток на митральных; выраженные **тормозные механизмы** и **эфферентный контроль** входной импульсации. В клубочковом (гломерулярном) слое аксоны приблизительно 1000 рецепторов оканчиваются на первичных дендритах одной **митральной клетки** (рис. 13.10). Эти дендриты образуют также реципрокные дендродендритные синапсы с **перигломерулярными** клетками. Митрально-перигломерулярные контакты—возбуждающие, противоположные по направлению—тормозные. Аксоны перигломерулярных клеток оканчиваются на дендритах митральных клеток соседнего клубочка. Такая организация позволяет модулировать локальный дендритный ответ, обеспечивая **ауто торможение** и **торможение окружающих клеток**. Клетки-зерна также образуют дендродендритные синапсы с митральными клетками (в данном случае—с их вторичными дендритами) и тем самым влияя на генерирование ими импульсов. Входы на митральных клетках тоже тормозные, т.е. реципрокные контакты участвуют в ауто-торможении. Наконец, клетки-зерна образуют синапсы с коллатеральными митральными клетками, а также с **эфферентными** (бульбопетальными) аксонами различного происхождения. Некоторые из этих центробежных волокон приходят из контралатеральной луковицы через переднюю комиссуру (спайку).

Особенность торможения, вызываемого лишенными аксонов клетками-зернами,—то, что в отличие от типичного торможения по Реншоу они могут активироваться частично, т.е. с пространственным градиентом. Эта кар-

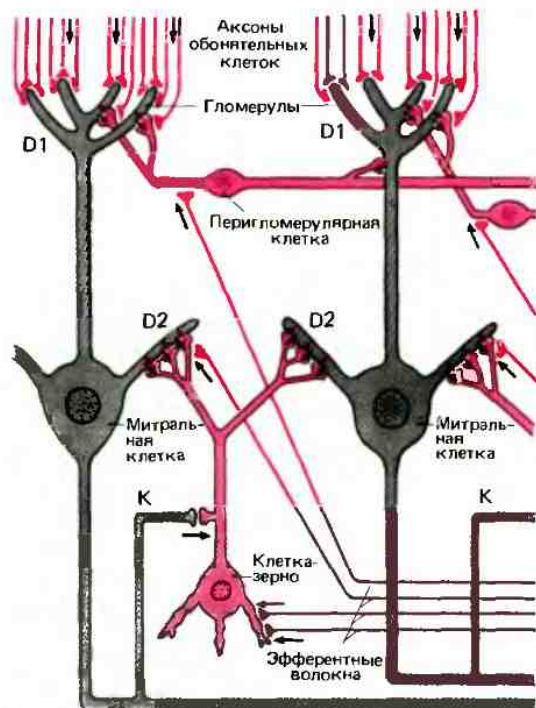


Рис. 13.10. Схема нейронных связей в обонятельной луковице. В клубочках (гломерулах) аксоны обонятельных рецепторов оканчиваются на первичных дендритах (D1) митральных клеток. Перигломерулярные клетки и клетки-зерна образуют реципрокные синапсы с первичными и вторичными (D2) дендритами митральных клеток. К — коллатерали. Направление синаптической передачи показано стрелками: возбуждающие влияния — черными, тормозные — красными (по [13] с обобщениями и изменениями)

тина очень сложных взаимодействий вполне сравнима с известной в сетчатке, хотя обработка информации основана на другом принципе клеточной организации [13]. Все описанное выше — лишь грубая схема происходящих в обонятельной луковице событий. Помимо митральных, к вторичным нейронам относятся и разнообразные пучковатые клетки, отличающиеся своими проекциями и медиаторами.

Центральные связи. Аксоны митральных клеток образуют *латеральный обонятельный тракт*, направляющийся в *препириформную кору* и *пириформную долю*. Синапсы с нейронами высших порядков обеспечивают связь с *гиппокампом* и, через миндалину, с вегетативными ядрами *гипоталамуса*. Нейроны, отвечающие на обонятельные стимулы, обнаружены также в *ретикулярной формации* среднего мозга и в *орбитофронтальной коре*.

Влияние обоняния на другие функциональные системы. Прямая связь с лимбической системой (см. разд. 16.6) объясняет выраженный **эмоциональный компонент** обонятельных ощущений. Запахи могут

вызывать удовольствие или отвращение (гедонические компоненты), влияя соответствующим образом на аффективное состояние организма. Кроме того, нельзя недооценивать значение обонятельных стимулов в *регуляции полового поведения*, хотя результаты экспериментов на животных, особенно опытов по блокаде обоняния у грызунов, нельзя прямо переносить на человека. На животных также показано, что ответы нейронов обонятельного тракта можно изменить инъекцией тестостерона. Таким образом, на их возбуждение влияют и половые гормоны.

Функциональные нарушения. Помимо гипосмии и anosмии (см. с. 309) встречаются неправильное восприятие запаха (*паросмия*) и обонятельные ощущения в отсутствие пахучих веществ (*обонятельные галлюцинации*). Причины таких расстройств различны. Например, они могут возникать при аллергических ринитах и травмах головы. Обонятельные галлюцинации неприятного характера (*какосмия*) наблюдаются главным образом при шизофрении.

13.4. Литература

Учебники и руководства

1. Beidler L.M. (Ed.). Chemical Senses. Part 1. Olfaction. Part 2. Taste. Handbook of Sensory Physiology, Vol. IV, Berlin — Heidelberg — New York, Springer, 1971.
2. Pfaff D. (Ed.). Taste. Olfaction and Central Nervous System. New York, Rockefeller University Press, 1985.

Оригинальные статьи и обзоры

3. Breipohl W. (Ed.). Olfaction and Endocrine Regulation, London, IRL Press, 1982.
4. Denton D.A., Coghlan J.P. (Eds.). Olfaction and Taste, Vol. V, New York, Academic Press, 1975.
5. Hayashi T. (Ed.). Olfaction and Taste, Vol. II, Oxford — London — New York — Paris, Pergamon Press, 1967.
6. Kare M.R., Maller O. (Eds.). The Chemical Senses and Nutrition, New York — San Francisco — London, Academic Press, 1977.
7. Köster E. Adaptation and Cross-Adaptation in Olfaction, Rotterdam, Bronder, 1971.
8. Le Magnen J., MacLeod P. (Eds.). Olfaction and Taste, Vol. VI, London — Washington DC, IRL Press, 1977.
9. Norris D.M. (Ed.). Perception of Behavioral Chemicals, Amsterdam — New York — Oxford, Elsevier/North Holland, 1981.
10. Pfaffman C. (Ed.). Olfaction and Taste, Vol. III, New York, Rockefeller University Press, 1969.
11. Sato T. Receptor potential in rat taste cells. In: Autrum H., Ottoson D., Perl E.R., Schmidt R.F., Shimazu H., Willis W.D. (Eds.). Progress in Sensory Physiology, Vol. 6, p. 1—37, Berlin — Heidelberg — New York — Tokyo, Springer, 1986.
12. Schneider D. (Ed.). Olfaction and Taste, Vol. IV, Stuttgart, Wiss, Verlagsges, 1972.
13. Shepherd G.M. Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. Physiol. Rev. 52, 864, (1972).
14. Van der Starre H. (Ed.). Olfaction and Taste. Vol. VII, London — Washington DC, IRL Press, 1980.
15. Zotterman Y. (Ed.). Olfaction and Taste. Vol. I, Oxford — London — New York — Paris, Pergamon Press, 1963.
16. Chemical Senses. London. IRL Press (Published in regular installments).

ЖАЖДА И ГОЛОД: ОБЩИЕ ОЩУЩЕНИЯ

Р. Шмидт

С точки зрения сенсорной физиологии чувство жажды, которое мы испытываем, не напившись воды, и чувство голода, когда давно не ели, нельзя приписать какому-то конкретному сенсорному органу или части тела, поэтому они и называются **общими ощущениями**. К последним относятся также усталость, ощущение духоты и половое влечение (либидо). Общая черта их всех — то, что они вызываются одним или несколькими **адекватными стимулами**, возникающими в самом организме, а не в окружающей среде. Эти стимулы воспринимаются

рецепторами, некоторые из которых до сих пор не известны, и вызывают общее ощущение (рис. 14.1, А). Например, как будет показано ниже, внутриклеточная осмотическая гипертоничность при недостаточном потреблении воды выявляется осморорецепторами; в результате мы ощущаем жажду (рис. 14.1, Б). Сходным образом можно себе представить, что накопление в крови за день «отходов» в конце концов выразится в ощущении усталости, а наличие в организме достаточно высокого уровня определенных гормонов вызывает или облегчает возникновение либидо.

С точки зрения психологии голод и жажда — это **гомеостатические влечения (драйвы)**, направленные на получение организмом достаточного количества пищи и воды. С этой точки зрения активация драйва непосредственно контролируется связанными с ним стимулами (горизонтальная черная стрелка на рис. 14.1, А), хотя субъективно кажется, что сначала они вызывают общее ощущение (например, жажду на рис. 14.1, Б), которое в свою очередь запускает драйв к поиску воды и питью.

Голод и жажда должны удовлетворяться для поддержания гомеостаза организма, т.е. **обеспечения выживания** (концепция гомеостаза обсуждается на с. 343). Эти драйвы относятся к врожденным и не требуют научения, однако в течение жизни могут модифицироваться разнообразными факторами (особенно у организмов высокого филогенетического уровня), причем воздействию подвергаются разные звенья процесса, отраженного на рис. 14.1, А, Б. Мы не будем здесь останавливаться на описании драйвов и их модификаций (см. [2, 9, 10, 21]), а лишь рассмотрим с точки зрения сенсорной физиологии жажду и голод как примеры общих ощущений.

14.1. Жажда

Возникновение жажды

Условия возникновения ощущения жажды. Тело взрослого человека на 70–75% по весу состоит из воды (не считая жировых отложений). Ее содержание колеблется в очень узких пределах — обычно $\pm 0,22\%$ веса тела, или ± 150 мл. При потере количества воды, превышающего 0,5% веса тела (около 350 мл у человека массой 70 кг), возникает жажда [3, 7, 11, 16], но обычно люди пьют воду, не испытывая такого ощущения (см. с. 314).

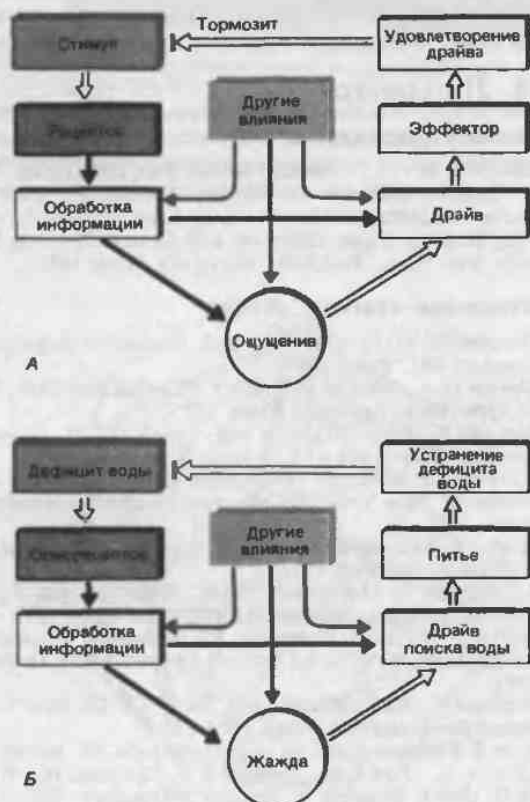


Рис. 14.1. Схема взаимоотношений между общими ощущениями и драйвами. А. Генерализованное представление о происхождении общих ощущений и драйвов. Б. Возникновение вызванного дефицитом воды ощущения жажды и драйва поиска воды. С появлением жажды связаны не только осморорецепторы, но и другие сенсорные структуры (см. рис. 14.2). Вертикальные красные черточки на концах верхних стрелок показывают, что удовлетворение драйва ведет к устранению стимула

Физиологические потери воды (с мочой, потом, паром в выдыхаемом воздухе) ведут к ее удалению из вне- и внутриклеточных пространств, а тем самым — к обычно небольшой *осмотической гипертоничности* заполняющих их жидкостей. Одновременно уменьшается *секреция слюны*, что вызывает характерное для жажды ощущение сухости во рту и глотке. Если предположить наличие соответствующих рецепторов, дефицит воды в организме может быть выявлен: по объему *клеток* или осмотическому давлению в них; по объему или осмотическому давлению *внеклеточной жидкости*; косвенно — по снижению *секреции слюны* и возникающей из-за этого сухости слизистой рта и глотки.

Адекватные стимулы ощущения жажды. Чтобы определить, какой или какие из названных факторов ответственные за возникновение ощущения жажды, необходимо поставить эксперимент, в котором меняется *только один* из них: внутри- или внеклеточное содержание воды и солей или же уровень секреции слюны. Большинство таких исследований выполнено на животных; степень вызванной жажды измерялась количеством выпитой ими воды [3, 7, 11, 13, 14]. Основные полученные результаты сводятся к следующему.

После внутривенного вливания гипертонического раствора NaCl собака потребляет вдвое больше воды, чем после введения таким же способом осмотически эквивалентного раствора мочевины. В первом случае, поскольку клеточные мембраны непроницаемы для ионов натрия, возникает градиент их концентрации между внутриклеточной средой и внеклеточным пространством, ведущий к потере воды клетками. Мочевина легко проходит через клеточные мембраны, и после введения ее концентрации во внутри- и внеклеточных пространствах выравниваются при сравнительно малых изменениях объема клеток и тоничности их содержимого. Это было подтверждено многочисленными экспериментами на самых разных млекопитающих. Отсюда следует вывод, что *уменьшение объема клетки* (при потере воды *количество солей* в ней не меняется) вызывает так называемую *осмотическую жажду* [3, 14].

Если количество Na^+ во внеклеточной среде экспериментально уменьшить (например, изменив состав пищи или путем перитонеального диализа), внеклеточные пространства будут терять воду за счет как ее выведения из организма, так и диффузии в клетки. И в этих условиях ощущается жажда (одновременно с недостатком соли), несмотря на увеличение клеточного объема. Она возникает также при снижении общего объема внеклеточной жидкости на фоне постоянной концентрации NaCl. Следовательно, ее причина — *уменьшение объема*

внеклеточной жидкости, причем такая разновидность жажды называется *гиповолемической*.

Эксперименты показали, что действие двух описанных факторов *аддитивно*, т.е. *при одновременном снижении объема и клеток, и внеклеточной жидкости* жажда особенно интенсивна [3]. Однако в целом осмотическая жажда играет более существенную роль, чем гиповолемическая.

Сухость во рту, сопровождающая практически все формы жажды, вызывается, как было показано выше, *уменьшением секреции слюны* и отражает дефицит воды в организме. В отличие от рассмотренных выше феноменов это *симптом*, а не причина общего ощущения жажды, о чем свидетельствуют следующие данные. Смазывание поверхности рта и глотки не устраняет жажды, хотя и несколько облегчает ее. Ее также нельзя ни ослабить, ни предупредить как местной анестезией слизистой рта, так и полной денервацией ротоглоточной области. Наконец, врожденное отсутствие слюнных желез (у человека) и их хирургическое удаление (у животных) на потребление воды существенно не влияют.

Все условия возникновения жажды одновременно вызывают выделение *антидиуретического гормона* (АДГ), или вазопрессина (см. с. 390). И напротив, избыточное питье, подавляя высвобождение АДГ, стимулирует диурез [14].

Рецепторы и центральные механизмы

Внутриклеточные рецепторы. Основные нервные структуры, ответственные за регуляцию водно-солевого баланса, локализованы в промежуточном мозге, особенно в гипоталамусе и поблизости от него. Здесь, главным образом во *фронтальной части* гипоталамуса, находятся многочисленные *осморецепторы*, которые активируются при повышении *внутриклеточной* концентрации солей, т.е. когда клетки теряют воду. Инъекция очень малого количества (меньше 0,2 мл) гипертонического раствора NaCl в определенные части этой области мозга козы через 30–60 с вызывает усиленное потребление животным воды (2–8 л), продолжающееся 2–5 мин. Электрическая стимуляция тех же нервных структур приводит к аналогичному эффекту. Во многих экспериментах удаление или повреждение путем коагуляции определенных комплексов гипоталамических структур уменьшает или полностью прекращает потребление воды даже при истощении ее запасов в организме (*адипсия*). Все эти данные показывают, что *осморецепторы промежуточного мозга*, особенно спереди от гипоталамуса, служат *рецепторами жажды*, вызываемой дефицитом воды в клетках (рис. 14.2). Нейронные структуры гипоталамуса, очевидно, играют важнейшую роль в обработке информации, поступающей от этих осморецепторов [5, 7, 14, 17, 18, 19, 22].

Внеклеточные рецепторы. Относительно рецепторов, ответственных за возникновение жажды при

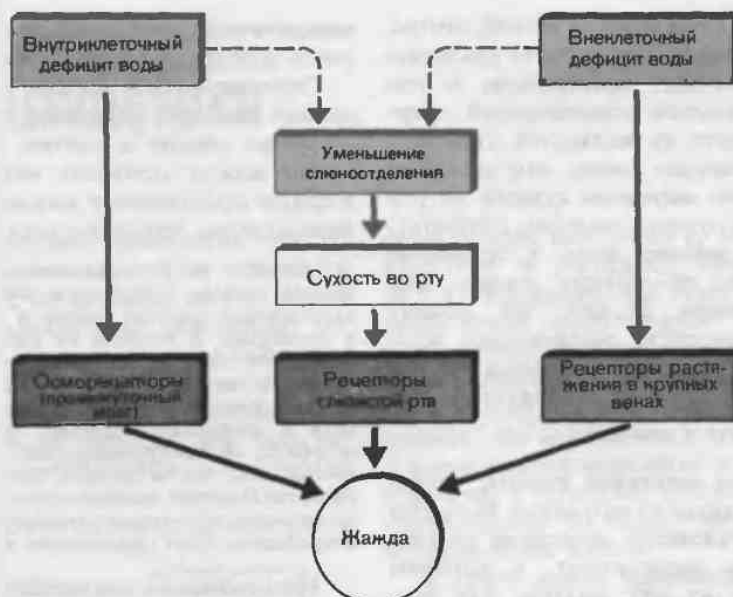


Рис. 14.2. Возникновение ощущения жажды. Участвующие в этом процессе рецепторы обозначены серым. Выше показаны адекватные для них стимулы. Сухость во рту – косвенное следствие внутри- и внеклеточного дефицита воды

потере воды внеклеточным пространством, накоплены только предположения и косвенные данные. В настоящее время кажется наиболее вероятным, что рецепторы растяжения в стенках крупных вен вблизи сердца не только влияют на циркуляцию, но и участвуют в регуляции водного баланса и в индукции жажды (рис. 14.2). Гипоталамус – важный центр обработки информации, передаваемой афферентными волокнами блуждающего нерва, идущими от этих рецепторов растяжения в ЦНС. Кроме того, есть данные, что нервный механизм возникновения жажды дополняется гормональными факторами. Потеря воды внеклеточным пространством стимулирует выделение ренина и, следовательно, образование ангиотензина II (см. с. 537). Внутривенное введение последнего или прямое нанесение его на различные части гипоталамуса, включая «подсводовый орган», вызывает сильную жажду. Отсюда кажется очевидным, что ангиотензин II участвует в возбуждении ее гиповолемической формы, однако его конкретное место и значение в комплексе механизмов, лежащих в основе жажды, остаются неясными [3, 18, 22].

То же относится и к роли других гормонов, например упомянутого выше АДГ, и недавно открытого предсердного натрийуретического фактора (АНФ). Последний относится к полипептидам и называется также атриопептидом, так как впервые был обнаружен в мышечных клетках предсердия (atrium). При растяжении предсердия (особенно правого) он и выделяется. В почках он вызывает интенсивный натриевый и водный диурез, действуя и как ингибитор, в частности подавляя выделение ренина. АНФ, возможно, служит также медиатором в гипоталамо-гипо-

физарной системе, влияя на этом уровне (как ингибитор?) на процесс возникновения жажды.

Рецепторы полости рта и глотки. О сухости во рту, вызванной уменьшением слюноотделения, сигнализируют рецепторы в слизистой ротоглотки (рис. 14.2). Эксперименты на животных показали, что здесь присутствуют различные их виды (механорецепторы, тепловые, холодовые и, возможно, водные), однако степень участия каждого из них в формировании этого периферического компонента жажды неизвестна. Если они стимулируются в отсутствие общего дефицита воды в организме (например, после длительного разговора, курения, дыхания через рот или употребления очень сухой пищи), возникает ложная жажда, которую можно устранить увлажнением слизистой рта; в случае истинной жажды, описанной выше, такое воздействие лишь ослабляет, но не устраняет ее ощущение.

Интеграция в ЦНС. Таким образом, жажда – это общее ощущение, основанное на комбинированном действии рецепторов многих типов, расположенных как на периферии, так и в ЦНС. Промежуточный мозг, особенно гипоталамус, вероятно, играет основную роль в интеграции их многообразных афферентных сигналов. Однако, насколько результаты опытов на животных приложимы к человеку и какие именно центральные структуры ответственны за ощущение жажды, неизвестно. Можно тем не менее предполагать, что взаимосвязи, представленные на рис. 14.2, относятся и к организму человека [3, 5, 14, 17].

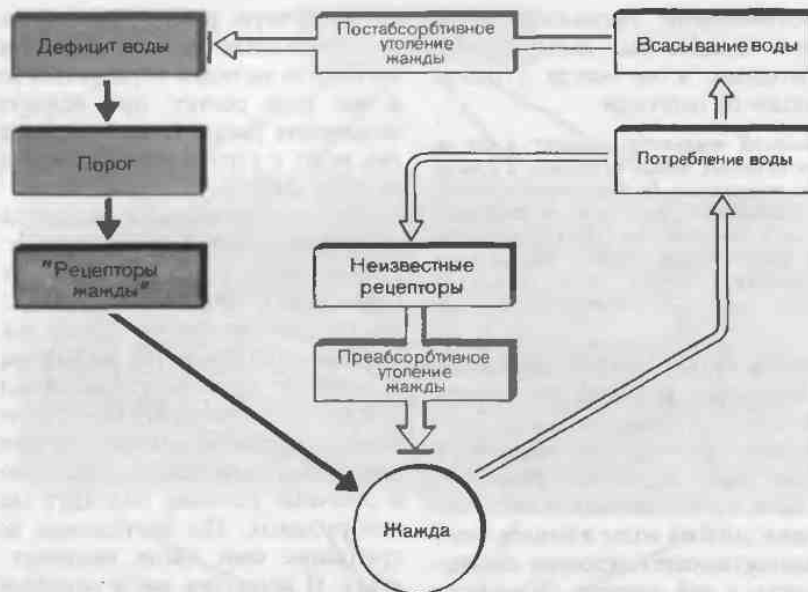


Рис. 14.3. Схема преабсорбтивного и постабсорбтивного утоления жажды. Рецепторы, показанные на рис. 14.2, представлены здесь одним прямоугольником («рецепторы жажды»)

Адаптация к ощущению жажды отсутствует. Результаты экспериментов на животных подтверждают этот субъективный опыт. Показано, что количество воды, выпиваемой после внутривенного введения гипертонического солевого раствора, не зависит от темпов вливания. Другими словами, жажда, вызванная одним и тем же его количеством, одинакова и при очень медленном, и при очень быстром росте концентрации NaCl. Поскольку адаптация к жажде отсутствует, обычно единственный способ ее устранения — потребление воды (см. рис. 14.1, Б).

Утоление жажды

Преабсорбтивное и постабсорбтивное утоление. Между моментами начала питья и устранения дефицита воды внутри клеток проходит значительное время, в течение которого вода всасывается в желудочно-кишечном тракте и попадает в кровоток. Однако житейский опыт, неоднократно подтвержденный экспериментами на животных, говорит о том, что ощущение жажды проходит (и питье прекращается) задолго до компенсации дефицита воды во вне- и внутриклеточном пространствах. Значит, постабсорбтивному утолению жажды предшествует преабсорбтивное — механизм, предупреждающий потребление излишка воды еще до ее всасывания (absorption) и переноса к клеткам (рис. 14.3). Опыты на животных показали, что преабсорбтивный механизм очень точен: количество выпитой воды достаточно близко к реальной потребности организма [1, 3, 7].

Рецепторы и механизм преабсорбтивного утоления жажды неизвестны. Собака с фистулой пищевода выпивает приблизительно вдвое больше воды, чем контрольная с таким же водным дефицитом, а затем прекращает питье на 20–60 мин. Следовательно, само питье (т. е. связанные с ним двигательные и сенсорные процессы) вызывает некоторое кратковременное облегчение жажды. Рецепторы желудка и двенадцатиперстной кишки, вероятно, также участвуют в этом процессе. Если у обезьян с фистулой желудка откачивать из него жидкость после прекращения питья, они вскоре снова начинают пить.

С другой стороны, питье немедленно прекращается, если небольшое количество воды с помощью катетера вводится непосредственно в двенадцатиперстную кишку. Если вместо воды использовать изотонический раствор NaCl, такого не происходит. Вероятно, двенадцатиперстная кишка содержит реагирующие на поступление воды осморорецепторы. Однако большинство вопросов здесь пока остаются без ответа [3, 16].

Порог жажды. При полном устранении жажды (постабсорбтивным утолением) путем устранения относительного (вызванного избыточным потреблением соли) или абсолютного водного дефицита проходит некоторое время, прежде чем это ощущение возвращается, хотя медленная физиологическая потеря воды происходит постоянно. Следовательно, существует его *порог*, который для человека эквивалентен, как говорилось выше, потере воды, составляющей около 0,5% веса тела. Наличие порога жажды предупреждает возникновение ее ощущения при слишком незначительном обезвоживании организма. В результате физиологическое содержание воды в нем колеблется между максимумом, соответствующим постабсорбтивному насыщению, и минимумом, который в идеальном случае чуть ниже порога жажды. Однако в норме

эти колебания в человеческом организме часто значительнее, так как нередко мы пьем больше жидкости, чем необходимо, и не всегда утоляем жажду сразу, как только ее ощутили.

Количество выпиваемой жидкости зависит и от ее вкуса. Если вода содержит сахар, люди, обезьяны и крысы (но не кошки) выпивают ее намного больше, чем обычной пресной. При наличии нескольких видов питья жидкости потребляется больше, чем в случае только одного напитка. И наоборот—вкус его кажется тем лучше, чем сильнее жажда. Наименее позитивные оценки вкусу напитков даются человеком после того, как жажда полностью утолена [15].

Первичное и вторичное питье. Потребление воды в результате ее абсолютного или относительного недостатка в каком-либо содержащем жидкость пространстве организма называется **первичным** питьем, а в отсутствие такой явной потребности—**вторичным**. Удивительно, но именно последнее—основной путь пополнения запасов воды в нашем теле. Люди (и другие млекопитающие) склонны обеспечивать свои потребности в ней «впрок». Жидкость пьют, например, во время и после еды, причем мы, кажется, научились соизмерять количество выпитого с характером пищи: если она соленая—пьем больше, даже если ощущение жажды еще не возникло. По-видимому, привычки также играют здесь какую-то роль, однако наши знания о механизмах прогнозирования своих будущих потребностей в воде весьма фрагментарны. В некоторых случаях *первичное питье* представляет собой по сути дела *стрессовую реакцию*, редкую у людей, ведущих размеренный образ жизни.

Клиническое значение жажды

Усиление жажды во время болезни бывает связано с ненормально большой потерей воды при нормальном функционировании регуляторных систем. С другой стороны, это может указывать и на нарушения механизма возникновения жажды или, в более общем смысле, регуляции водно-солевого баланса. Яркий пример первого варианта—потери воды из-за неукротимой рвоты и профузного поноса при холере (английский врач Томас Латта первым в 1832 г. устранил жажду у таких больных путем внутривенного вливания жидкости—процедуры, которая сразу облегчает все симптомы этой болезни). Другой пример—несахарный диабет, при котором отсутствие антитидуретического гормона (АДГ) вызывает выделение из организма многих литров гипотонической мочи в день. При отсутствии лечения такие больные страдают от неутолимой жажды и вынуждены пить почти непрерывно.

14.2. Голод

Природа чувства голода

Кратковременная и долгосрочная регуляция потребления пищи. Энергетический баланс и у людей, и у животных поддерживается при условии соответствия поступления энергии с пищей ее расходу

на мышечную работу, химические процессы (рост, восстановление тканей) и потерю тепла. При избыточном питании образуются жировые отложения и вес тела растет; при недостаточном—жировые отложения расходуются, вес падает, дефицит энергии ведет к утрате работоспособности и в конечном итоге к смерти.

Обычно и люди, и животные быстро приспосабливают потребление пищи к текущим потребностям (типу и количеству работы, климатическим условиям) и питательной ценности (калорийности) поедаемых продуктов. Такая кратковременная регуляция накладывается на долгосрочную, которая возмещает временную неадекватность рациона и обеспечивает возвращение к норме веса тела. Например, когда животные, раскормленные в результате *принудительного кормления*, возвращаются в обычные условия, они едят значительно меньше контрольных. По достижении исходного веса потребление ими пищи начинает медленно возрастать. И напротив, *после голодания* нормальный вес тела восстанавливается благодаря временной активизации питания [5, 6, 12].

Отсутствие пищи вызывает голод; связанный с ним импульс приводит к потреблению пищи и в конце концов—к сытости (см. рис. 14.1, А). Представляют интерес механизмы возникновения ощущений голода и сытости, а также вопрос о том, основаны ли кратковременная и долгосрочная регуляция на одном и том же механизме. Несмотря на значительные усилия ученых, здесь еще много неясного. Исследования ясно показали, что в генерировании ощущения голода участвуют несколько факторов, однако относительная роль каждого из них точно неизвестна; не исключено и наличие других, еще не идентифицированных факторов. То же можно сказать и об ощущении сытости (см. ниже).

Факторы, вызывающие голод. Субъективный опыт подсказывает, что голод—это общее ощущение, локализованное в области желудка (или проецируемое туда). Он возникает, когда желудок пуст, и исчезает при его наполнении пищей (появляется ощущение сытости). Некоторые первые исследователи этой проблемы постулировали, что голод вызывается сокращениями пустого желудка. Эта точка зрения подтверждается тем, что помимо обычной моторики желудка, сопровождающей переваривание и транспорт пищи, наблюдаются более сильные его сокращения в отсутствие последней, причем это коррелирует с ощущением голода. Такие сокращения могут восприниматься механорецепторами стенки желудка (рис. 14.4).

Однако переоценивать значение сокращений пустого желудка нельзя; при его экспериментальной денервации или хирургическом удалении у животных

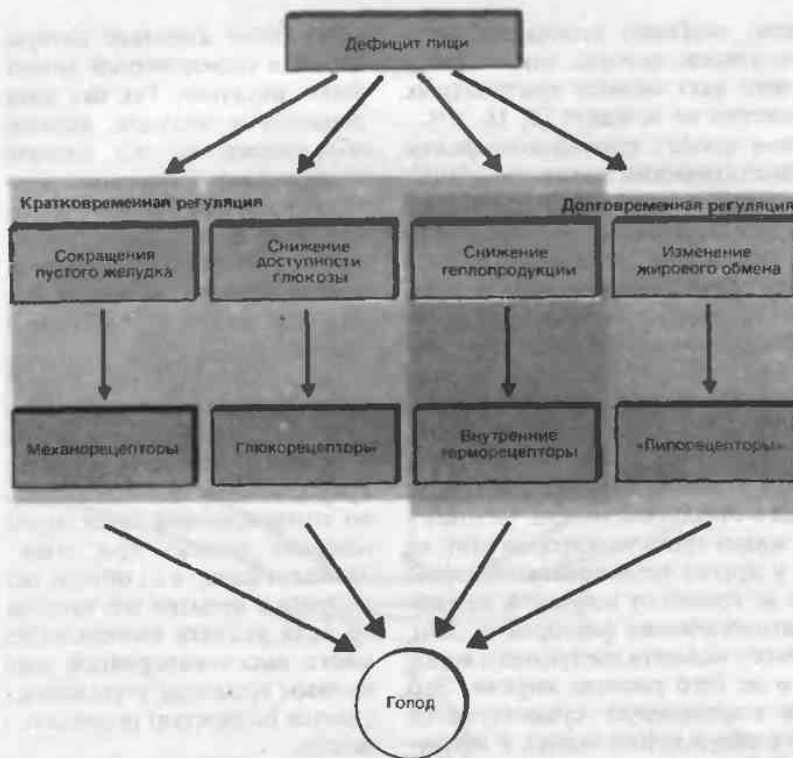


Рис. 14.4. Возникновение ощущения голода. Рецепторы, участвующие в его формировании, показаны под соответствующими адекватными стимулами. Факторы и рецепторы, участвующие в долговременной и кратковременной регуляции потребления пищи, сгруппированы в зоны, обозначенные серым

их пищевое поведение практически не меняется. Сокращения пустого желудка — один из факторов возникновения голода, однако совершенно **необязательный** [4, 6, 13].

Растворенная в крови глюкоза, вероятно, играет центральную роль в возбуждении голода. (О гормональной регуляции ее уровня в крови и доступности для клеток см. с. 406.) Как показывают опыты, уменьшение доступности глюкозы для клеток (но не ее уровня в крови) тесно коррелирует с мощными сокращениями желудка и ощущением голода. Был сделан вывод, что это основная его причина [5, 6, 13, 18, 20].

Такая глюкостатическая гипотеза голода в дальнейшем была подкреплена различными экспериментальными данными, наводящими на мысль о существовании в промежуточном мозгу, печени, желудке и тонком кишечнике **глюкорецепторов**. Например, если ввести мышши золото-тиоглюкозу (золото — клеточный яд), это вызовет разрушение многих клеток промежуточного мозга; очевидно, они поглощают особенно много глюкозы. Следствием становятся серьезные нарушения пищевого поведения. Таким образом, эти центральные глюкорецепторы реагируют на снижение доступности глюкозы, способствуя возникновению голода (рис. 14.4).

Термостатическая гипотеза возникновения голода менее убедительна, чем глюкостатическая. Она основывается на известном наблюдении: теплокровные потребляют пищу в количестве, обратно пропорциональном температуре окружающей среды. **Внутренние терморецепторы** организма (см. с. 676) могли бы служить датчиками, обеспечивающими интеграцию его общего энергетического баланса. Тогда **снижение общей теплопродукции** запускало бы через них ощущение голода (рис. 14.4). Экспериментально показано, что локальное охлаждение или нагревание промежуточного мозга, где локализованы центральные терморецепторы, вызывает изменения пищевого поведения в соответствии с данной гипотезой; нельзя, однако, исключать иной, менее специфической, интерпретации этих фактов [6].

Избыточное потребление пищи ведет к отложению жира в организме; когда ее недостаточно, эти отложения начинают расходоваться. Если бы существовали **липорецепторы**, об отклонениях от идеального веса сигнализировали бы промежуточные продукты метаболизма жиров, интерпретируемые организмом как сигналы голода и сытости (рис. 14.4, *справа*). Есть несколько убедительных экспериментальных свидетельств в пользу такой **липо-**

статической гипотезы, особенно описанные выше наблюдения за животными, которые после принудительного кормления едят меньше контрольных, пока жировые отложения не исчезнут [6, 18, 20].

Связь возбуждения голода с кратко-долговременной регуляцией. Липостатический механизм голода, как показывает подтверждающий его опыт, служит главным образом для долговременной регуляции потребления пищи, тогда как сокращения пустого желудка и глюкостатический механизм — основа кратковременной. Термостатический механизм, возможно, участвует в обеих ее видах (см. участок перекрывания на рис. 14.4). При таком разнообразии физиологических механизмов, вызывающих ощущение голода, оно вместе с пищевым драйвом обеспечивает потребление адекватного количества пищи даже в самых сложных условиях окружающей среды.

Потребление пищи в отсутствие голода. Человек — не единственный из живых существ, которые едят, не испытывая голода; у других теплокровных потребление пищи зависит не только от насущной потребности в ней или психологических факторов (с. 320), но и от предполагаемого момента следующего кормления и ожидаемого до него расхода энергии. Это питание «впрок» не компенсирует существующий дефицит энергии (как обсуждалось выше), а обеспечивает ее запас на будущее. Такое поведение соответствует питью «впрок» (вторичное питье, с. 316), т.е. обычному способу потребления нами воды.

Сытость

Преабсорбтивная и постабсорбтивная сытость. Как и в случае питья, процесс поглощения пищи у человека и животных обычно прекращается задолго до того, как в результате ее переваривания исчезает дефицит энергии, приведший к появлению голода и началу питания. Сумма процессов, составляющих завершить его, называется насыщением. Ощущение сытости, как известно каждому, — это нечто большее, чем просто исчезновение голода; к его уникальным проявлениям (некоторые из которых связаны с положительными эмоциями) относится, например, ощущение полноты желудка, если съедено слишком много. Ощущение сытости постепенно проходит и после «нейтрального» периода вновь сменяется голодом. Таким образом, напрашивается вывод, что сначала происходит преабсорбтивное насыщение (результат собственно процесса поглощения пищи), а затем постабсорбтивная сытость предупреждает немедленное возобновление голода.

Факторы преабсорбтивного насыщения. Животные с фистулой пищевода поедают корм существенно дольше, чем до операции, и снова начинают есть

через более короткие интервалы времени, однако и они в определенный момент спонтанно прекращают питаться. Так как пища в этих условиях не попадает в желудок, насыщение могло бы быть обусловлено не его состоянием, а стимулирующей обонятельных в вкусовых рецепторов и механорецепторов носа, рта, глотки и пищевода в ходе потребления пищи и, возможно, процесса жевания (рис. 14.5, слева). Однако накопленные к настоящему времени данные наводят на мысль о незначительном влиянии этих факторов на возникновение и сохранение сытости.

Еще один фактор — это, вероятно, растяжение пищей желудка и соседних частей кишечника (рис. 14.5, посередине). Если желудок экспериментального животного заполнить перед кормлением через фистулу или зонд, оно съест меньше обычного, частично компенсировав такое заполнение. Степень компенсации зависит при этом не от питательной ценности пищи, а от объема исходного содержимого желудка и времени его введения. В крайнем варианте, если вводить непосредственно в желудок очень много высококалорийной пищи прямо перед привычным временем кормления, пероральное питание удается полностью подавлять в течение нескольких недель.

К действию названных выше факторов добавляются эффекты локализованных в желудке и верхней части тонкой кишки хеморецепторов (рис. 14.5, справа), по-видимому, чувствительных к содержанию глюкозы и аминокислот в пище. Например, еще в процессе питания уровень глюкозы в крови повышается пропорционально количеству потребляемых углеводов. Конечно, у этой реакции может быть и гуморальная основа, однако присутствие глюкорецепторов и аминокислотных рецепторов в стенке кишечника продемонстрировано электрофизиологически [1, 5, 6, 13].

Вероятно, какую-то роль в насыщении играет один из желудочно-кишечных гормонов (см. с. 741) — холецистокинин (ХЦК). Интраперитонеальная инъекция его голодным крысам, кошкам и собакам прекращает потребление ими пищи; кроме того, ХЦК выделяется дуоденальной слизистой сразу же, как только пища попадает в двенадцатиперстную кишку. Вызываемый его введением эффект насыщения устраняется при перерезке идущих к желудку волокон блуждающего нерва. По-видимому, ХЦК возбуждает периферические рецепторы — либо непосредственно, либо вызывая сокращение гладкой мускулатуры [23].

Факторы постабсорбтивной сытости. Упомянутые выше хеморецепторы пищеварительного тракта, возможно, связаны с постабсорбтивной сытостью, так как сигнализируют о концентрации доступных питательных веществ в кишечнике. Пищеварение, однако, сопровождается и другими уже обсуждавшимися энтероцептивными сенсорными процессами, роль которых не менее важна. Повышение

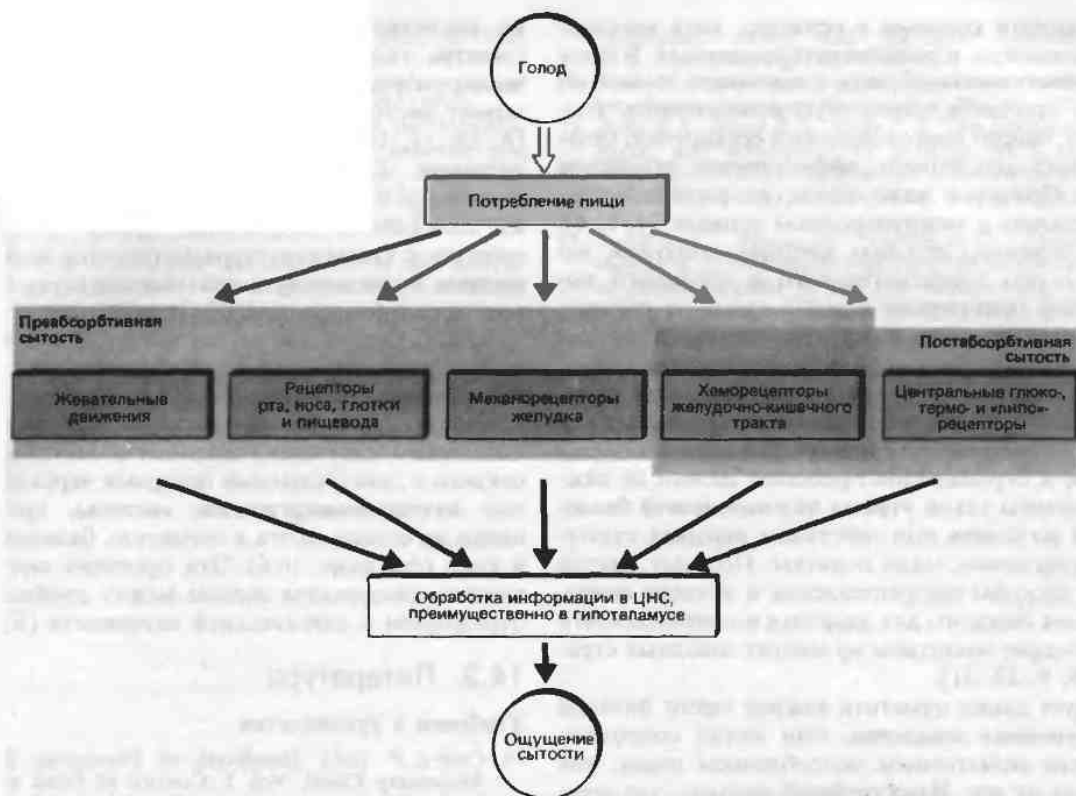


Рис. 14.5. Возникновение ощущения сытости при приеме пищи. Факторы и рецепторы, участвующие в пре- и постабсорбтивном насыщении, сгруппированы в зоны, обозначенные *серым*. Жевательные движения могут способствовать преабсорбтивному насыщению либо путем прямой передачи центральным структурам копии эфферентации двигательных актов, либо за счет активации рецепторов (например, мышечных веретен или сухожильных органов), либо обоими способами одновременно

доступности глюкозы, возрастание теплопродукции при переваривании пищи и изменения метаболизма жиров влияют на соответствующие центральные рецепторы (на рис. 14.5 – *справа*); эти эффекты противоположны вызывающим голод (красный цвет на рис. 14.4).

Таким образом, голод и сытость в определенной степени представляют собой две стороны одной медали. Кратковременный голод стимулирует процесс питания («старт»), а преабсорбтивная сытость приводит к его прекращению («стоп»). Однако количество потребляемой пищи и длительность пауз между ее приемами определяются и процессами, относящимися к долговременной регуляции питания и постабсорбтивной сытости. Эти два механизма, как видно из рис. 14.4 и 14.5, более или менее широко перекрываются.

Психологические факторы ощущения голода; аппетит

Помимо упомянутых выше физиологических факторов в регуляции пищевого поведения участ-

вуют множество психологических, которые мы рассмотрим здесь лишь вкратце. Например, длительность потребления пищи и ее съедаемое количество определяются не только голодом, но и многими другим, включая привычку «есть вовремя», количество и «аппетитность» предлагаемой пищи.

Стремление к определенной пище называется **аппетитом**. Он может входить в ощущение голода или возникать независимо от него (при виде или описании особо изысканного блюда). У аппетита часто заметна соматическая основа, как в случае тяги к соленой пище после потери организмом значительных количеств соли, но такая связь с физиологическими потребностями прослеживается отнюдь не всегда; нередко аппетит отражает врожденную или приобретенную индивидуальную склонность к определенным продуктам питания. Такое предпочтение, как и *отвращение* (часто – очень стойкое) к некоторым другим видам пищи, определяется доступностью данного ее варианта в конкретном регионе и модифицируется особыми чертами индивидуальной культуры, обыч-

но уходящими корнями в религию, хотя впоследствии, возможно, и рационализированными. В свете этого «аппетитность» блюда, к основным элементам которой относятся запах, вкус, консистенция, температура, способ приготовления и сервировки, сильно зависит от нашего **аффективного отношения** к нему. Примеры легко найти на региональном, национальном и международном уровнях [1, 2, 4].

Под влиянием сильных внешних стимулов, например особо соблазнительного и обильного выбора блюд, практически каждый время от времени съедает больше, чем требуется для восполнения запасов энергии. Значит, биологические механизмы **кратковременного регулирования** преодолеваются. Переедание в принципе компенсируется последующим ограничением питания, однако в современном обществе к ограничению прибегает далеко не каждый. Причины такой утраты долговременной **биологической регуляции** под действием внешних стимулов, к сожалению, мало понятны. Поэтому трудно найти и способы предупреждения и лечения **ожирения**, весьма опасного для здоровья и принимающего эпидемические масштабы во многих западных странах [2, 8, 9, 10, 21].

Следует также отметить важное место питания при **нарушениях поведения**. Они могут сопровождаться как избыточным потреблением пищи, так и отказом от нее. Известнейший пример — это **нервная анорексия** — форма воздержания от пищи, наиболее обычная у девочек в пубертатном периоде; это нарушение развития психики может быть настолько глубоким, что приводит к смерти от истощения.

Центральные механизмы голода и сытости

Гипоталамус, по-видимому, служит важнейшей в ЦНС **передающей и интегрирующей структурой** для ощущений голода и сытости (как и для прочих регуляторных функций). Двустороннее разрушение небольших участков ткани в его определенных вентромедиальных зонах (ВМГ) приводит к крайнему ожирению экспериментальных животных в результате переедания (**гиперфагии**); повреждения его более латеральных зон (ЛГ) могут вызвать отказ от еды (**афагию**) и в конце концов смерть от истощения. И напротив, стимуляция хронически вживленными электродами ВМГ вызывает афагию, а ЛГ — гиперфагию [17, 18].

Эти поразительные факты так долго привлекали внимание исследователей исключительно к изучению гипоталамуса, что до сих пор очень мало известно о роли в регуляции потребления пищи других структур головного мозга. На основании упомянутых выше экспериментов можно было бы предположить, что вся центральная обработка информации о голоде и сытости происходит в двух гипоталамических центрах: разрушение ВМГ («цент-

ра сытости») приводит к растормаживанию ЛГ («центра голода») и неудержимому потреблению пищи; разрушение «центра голода», напротив, вызывает постоянное чувство сытости и отказ от еды [6, 13, 17, 18]. Однако это чрезмерное упрощение ситуации. То, что в рассматриваемые процессы вовлечены и высшие отделы мозга, видно хотя бы из описанного потребления пищи и жидкости «впрок»; к таким структурам относятся **лимбическая система** и связанные с ней участки коры больших полушарий (см. разд. 16.6).

В заключение нельзя не отметить, что процессы еды и питья — сложные двигательные акты, требующие для своего осуществления широкого участия **двигательной системы**. Лимбические (особенно гипоталамические) мотивационные области, вероятно, связаны с двигательными центрами через центральные **катехоламинергические системы**, проецирующиеся из ствола мозга в мозжечок, базальные ядра и кору (см. разд. 16.6). Эти проекции могут быть важным связующим звеном между драйвами и их отражением в двигательной активности [6].

14.3. Литература

Учебники и руководства

1. Code C.F. (Ed.). Handbook of Physiology. Section 6. Alimentary Canal, Vol. I, Control of Food and Water Intake, Washington, American Physiological Society, 1967.
2. Ferstl R. Determinanten und Therapie des EBverhaltens, Berlin, Springer, 1980.
3. Fitzsimons J.T. The Physiology of Thirst and Sodium Appetite (Monographs of the Physiological Society No 35) Cambridge, England, Cambridge University Press, 1979.
4. Glatzel H. Verhaltensphysiologie der Ernährung, München, Berlin, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1973.
5. Morgane P.J. (Ed.). Neural Regulation of Food and Water Intake. Ann. N.Y. Acad. Sci., 157, 531 (1969).
6. Novin D., Wyrwycia W., Bray G.A. (Eds.). Hunger. Basic Mechanism and Clinical Implications, New York, Raven Press, 1976.
7. Peters G., Fitzsimons J.T., Peters-Haefeli L. (Eds.). Control Mechanisms of Drinking, Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1975.
8. Pudel V. Zur Psychogenese und Therapie der Adipositas. 2. Aufl. Berlin, Springer, 1982.
9. Stunkard A.J. (Ed.). Obesity. Philadelphia, Saunders, 1980.
10. Thompson C.I. Controls of Eating, Jamaica, New York, Spectrum, 1980.
11. Wolf A.V. Thirst: Physiology of the Urge to Drink and Problems of Water Lack, Springfield/III, Ch. C. Thomas, 1958.

Оригинальные статьи и обзоры

12. Anand B.K. Nervous regulation of food intake. Physiol. Rev., 41, 677 (1961).
13. Andersson B. Receptors subserving hunger and thirst. In: Handbook of Sensory Physiology, Vol. III/1 (Ed. E. Neil), Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1972.
14. Andersson B. Regulation of water intake. Physiol. Rev., 58, 582 (1978).
15. Cabanac M. Physiological role of pleasure, Science, 173, 1103–1107 (1971).
16. Epstein A.N. The physiology of thirst. In: D.W. Pfaff (Ed.),

- The Physiological Mechanisms of Motivation, pp. 165–214, New York, Springer, 1982.
17. *Hayward J. N.* Functional and morphological aspects of hypothalamic neurons. *Physiol. Rev.*, **57**, 574 (1977).
 18. *Leibowitz S. F.* Neurochemical systems of the hypothalamus. Control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion. In: *P. J. Morgane, J. Panksepp* (Eds.). *Handbook of the Hypothalamus*, Vol. 3, Part A, Behavioral Studies of the Hypothalamus, New York, Basel, Marcel Dekker, 1980.
 19. *Malmo R. B., Malmo H. P.* Experiments on the neuropsychology of thirst. *Int. J. Psychophysiol.*, **1**, 25–48 (1983).
 20. *Mayer J.* Regulation of energy intake and body weight. Glucostatic theory and lipostatic hypothesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **63**, 15 (1955).
 21. *Rodin J.* Current status of the internal-external hypothesis for obesity. *American Physiologist*, **36**, 361–372 (1981).
 22. *Rolls B. J., Wood R. J., Rolls E. T.* The initiation, maintenance, and termination of drinking. In: *J. M. Sprague, A. N. Epstein* (Eds.). *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, Vol. 9, New York, Academic Press, 1980.
 23. *Smith G. P., Jerome C., Cuslien B. J., Eterno R., Simansky K. J.* Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science*, **231**, 1036–1037 (1981).

Оглавление

Предисловие редактора перевода	5
Предисловие ко второму изданию (пер. Ю. Б. Шмуклер)	6
Предисловие к первому изданию (пер. Ю. Б. Шмуклер)	7
Список авторов руководства	8

Часть I. Общая физиология клетки и межклеточные взаимодействия

Глава 1. Основы клеточной физиологии. Й. Дудель (пер. Ю. Б. Шмуклер)

1.1. Клетка как единица физиологических процессов обмена	9
1.2. Обмен веществами между клеткой и окружающей средой	11
1.3. Перенос веществ внутри клетки	18
1.4. Регуляция клеточных функций	22
1.5. Литература	25

Глава 2. Передача информации посредством электрического возбуждения. Й. Дудель (пер. М. А. Каменская)

2.1. Потенциал покоя	26
2.2. Потенциал действия	29
2.3. Токи через потенциалзависимые мембранные каналы	35
2.4. Электротон и стимул	40
2.5. Распространение потенциала действия	43
2.6. Генерация импульсных разрядов при длительной деполяризации	48
2.7. Литература	49

Глава 3. Межклеточная передача возбуждения. Й. Дудель (пер. М. А. Каменская)

3.1. Химическая синаптическая передача	51
3.2. Взаимодействия синапсов	57
3.3. Микрофизиология химической синаптической передачи	61
3.4. Электрическая синаптическая передача	66
3.5. Литература	67

Часть II. Двигательные и интегративные функции нервной системы; физиология мышц

Глава 4. Мышца. Й. Рюэйт (пер. М. А. Каменская)

4.1. Молекулярный механизм сокращения	69
4.2. Регуляция мышечного сокращения	73
4.3. Мышечная механика	79
4.4. Энергетика мышцы	83
4.5. Гладкая мышца	85
4.6. Литература	87

Глава 5. Двигательные системы. Р. Шмидт, М. Визендангер (пер. М. А. Каменская)

5.1. Нервная регуляция позы и движений: общие положения	88
---	----

5.2. Рецепторы двигательных систем: мышечные веретена и сухожильные органы	91
5.3. Спинальные двигательные рефлексы	93
5.4. Двигательные центры ствола головного мозга	102
5.5. Мозжечок	107
5.6. Базальные ганглии	112
5.7. Двигательные области коры больших полушарий	118
5.8. Восстановление функций после повреждения двигательной системы	125
5.9. Литература	127

Глава 6. Интегративные функции центральной нервной системы. Р. Шмидт (пер. Н. Н. Алипов)

6.1. Определение и локализация интегративных функций	129
6.2. Основы физиологии коры головного мозга	132
6.3. Сон и бодрствование	143
6.4. Нейрофизиологические корреляты сознания и речи	152
6.5. Пластичность, научение и память	158
6.6. Функции лобных долей	167
6.7. Литература	169

Глава 7. Нервная система с точки зрения теории информации. М. Циммерман (пер. О. В. Левашов)

7.1. Введение в теорию информации	171
7.2. Теория информации в сенсорной физиологии	173
7.3. Измерение информации в психологии	176
7.4. Литература	177

Часть III. Общая и специальная сенсорная физиология

Глава 8. Общая сенсорная физиология. Х. Хандверкер (пер. О. В. Левашов)

8.1. Предмет изучения общей сенсорной физиологии	178
8.2. Общая объективная сенсорная физиология	180
8.3. Общая субъективная сенсорная физиология	187
8.4. Интегративная сенсорная физиология	195
8.5. Литература	196

Глава 9. Соматовисцеральная сенсорная система. М. Циммерман (пер. Н. Ю. Алексеенко)

9.1. Психофизика кожной механорецепции	197
9.2. Кожные механорецепторы	199
9.3. Психофизика терморецепции	202
9.4. Терморецепторы	204
9.5. Висцеральная чувствительность	205
9.6. Проприоцепция	206
9.7. Функциональный и анатомический обзор центральной соматосенсорной системы	207
9.8. Передача соматовисцеральной информации в спинном мозгу	210
9.9. Соматосенсорные функции ствола мозга	212

9.10. Таламус	214	11.6. Практические и клинические аспекты физиологии зрения	263
9.11. Соматосенсорные проекционные области в коре	216	11.7. Цветовое зрение	269
9.12. Контроль афферентного входа в соматосенсорной системе	219	11.8. Литература	275
9.13. Литература	221		
Глава 10. Ноцицепция и боль. Р. Шмидт (пер. Н. Ю. Алексеенко)	222	Глава 12. Физиология чувства равновесия, слуха и речи. Р. Клинке (пер. Ю. Б. Шмуклер)	277
10.1. Характеристика боли	222	12.1. Физиология чувства равновесия	277
10.2. Нейрофизиология боли	226	12.2. Физиология слуха	283
10.3. Патофизиология ноцицепции и боли	229	12.3. Физиология речевого аппарата	297
10.4. Эндогенное и экзогенное торможение боли	231	12.4. Литература	302
10.5. Литература	234		
Глава 11. Зрение. О.-Й. Грюссер, У. Грюссер-Корнелъс (пер. О. В. Левашов)	235	Глава 13. Вкус и обоняние. Х. Альтнер, Й. Бекх (пер. Ю. Б. Шмуклер)	304
11.1. Смотреть, видеть, созерцать	235	13.1. Характеристика химических ощущений	304
11.2. Свет и его восприятие	238	13.2. Вкус	305
11.3. Восприятие и обработка сигналов сетчаткой	246	13.3. Обоняние	307
11.4. Нейрофизиология и психофизика восприятия света и темноты	252	13.4. Литература	311
11.5. Обработка сигналов в центральных отделах зрительной системы	256	Глава 14. Жажда и голод: общие ощущения. Р. Шмидт (пер. Ю. Б. Шмуклер)	312
		14.1. Жажда	312
		14.2. Голод	316
		14.3. Литература	320

Учебное издание

Й. Дудель, Й. Рюэйт, Р. Шмидт и др.

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса

В 3-х томах

Том 1

Зав. редакцией канд. биол. наук М. Д. Гроздова

Ведущие редакторы М. Б. Николаева, Ю. Л. Амченков,
О. Ю. Сенцова

Редактор Н. В. Пересыпкина

Художник А. Волков

Художественные редакторы Н. В. Дубова, Л. М. Аленичева

Технический редактор Л. П. Бирюкова

Корректоры В. И. Николаева, Р. Ф. Куликова

ИБ № 7981

Лицензия ЛР № 010174 от 20.05.97 г.

Подписано к печати 7.07.98 г. Формат 84 × 108 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура таймс.

Объем 10,25 бум. л. Усл. печ. л. 34,44. Уч.-изд. л. 44,86.

Изд. № 4/8244. Тираж 10 000 экз. Заказ 710.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «Мир»

Комитета Российской Федерации по печати

129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленных диапозитивов

• в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»
143200, Можайск, ул. Мира, 93.

Издательство «Мир» предлагает:

Ревель П., Ревель Ч. СРЕДА НАШЕГО ОБИТА-
НИЯ, в 4-х книгах.—Пер. с англ. 76 л., ил. (цв. и ч/б).

Кн. I. Народонаселение и пищевые ресурсы

Кн. II. Загрязнение воды и воздуха

Кн. III. Энергетические проблемы человечества

Кн. IV. Здоровье и среда, в которой мы живем

Книга американских авторов—доступное, ясное, написанное в увлекательной, современной манере руководство по экологии и охране окружающей среды.

Рисуя правдивую, хотя и невеселую картину состояния нашей планеты, авторы не ограничиваются простой констатацией того, что есть, а ставят вопросы: что делать, чтобы уцелеть в создавшейся ситуации, каким образом наладить наши отношения с окружающей средой, как добиться того, чтобы наше существование на Земле не угрожало всей остальной жизни, делая сомнительным и наше собственное будущее?

Рассматривая причины создавшегося экологического положения и обсуждая разные точки зрения на возможные и предпочтительные пути выхода из кризисных ситуаций, авторы вовлекают в дискуссию и читателя, заставляя его думать, сопоставлять и не забывать о том, что он действительно Человек разумный.

Книгу с интересом и пользой прочтет любой образованный читатель; она также может быть использована как учебное пособие для студентов вузов и техникумов, изучающих начальный курс экологии и охраны природы; наконец, она будет полезна для преподавателей вузов и учителей школ, которые смогут извлечь из книги не только сумму конкретных знаний, чтобы изложить слушателям, но и нестандартную творческую форму подачи материала.

**Хаури П., Линде Ш. КАК ПОБЕДИТЬ
БЕССОННИЦУ. Пер. с англ.—16 л., ил.**

Книга американских авторов содержит научно обоснованные практические рекомендации по борьбе с бессонницей без применения лекарственных препаратов. Один из авторов (проф. Хаури)—ведущий специалист в области терапии сна, создатель известной во всем мире программы лечения бессонницы.

Книга написана живым, доступным языком, легко читается.

*Для невропатологов,
психиатров и всех читателей,
интересующихся затронутой проблемой.*

Роуз С. УСТРОЙСТВО ПАМЯТИ. ОТ МОЛЕКУЛ К СОЗНАНИЮ. Пер. с англ. — 24 л., ил.

В книге известного английского ученого и популяризатора науки изложены принципиальные подходы к исследованию памяти, история этих исследований и современные представления об эволюции и механизмах памяти. Живо и остроумно автор описывает собственный 30-летний опыт работы в этой области и повседневную жизнь своей лаборатории. Книга привлекает широтой освещения проблемы и блестящим стилем изложения.

Она будет полезна для студентов-биологов, специалистов-нейрофизиологов и всех интересующихся проблемами биологии и психологии.

Книги можно приобрести непосредственно в издательстве «Мир» (Москва, 1-й Рижский пер., 2. Отдел реализации, тел. 286-83-88, 286-82-33).

Издательство «Мир» готовит к печати:

Байер К., Шейнберг Л. ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. Пер. с англ. – 50 л., ил. (цв. и черно-белые).

Книга американских авторов – универсальное, прекрасно составленное руководство, посвященное разумному образу жизни. Рассматриваются следующие вопросы:

- психическое здоровье, основы формирования личности, контролирование эмоций, оптимальное поведение в стрессовых ситуациях;
- сексуальные отношения, биология пола, способы предупреждения беременности и аборт, беременность и роды;
- правильное питание, проблемы лишнего веса;
- занятия спортом (физиологические основы, оптимальные нагрузки, рекомендуемые условия);
- старение, физиологические и психологические изменения в старости, уход за старыми людьми;
- смерть, умирание (психологическая подготовка и помощь);
- наркомания, курение, алкоголизм (психологические, медицинские и социальные аспекты);
- физиологические основы и профилактика инфекционных болезней (грипп, корь, вирусный гепатит и др.), неинфекционных заболеваний (серечно-сосудистые, рак, диабет, артрит, астма и др.), болезней, передаваемых половым путем (СПИД, гонорея, сифилис, другие вирусные, микробные и грибковые инфекции);
- воздействие на здоровье неблагоприятных экологических факторов.

Описывая эти, в сущности основные, человеческие проблемы, авторы показывают пути их рационального решения. Изложение подчинено идее, что здоровье и хорошее самочувствие каждого – в его собственных руках.

*Книга очень информативна,
хорошо иллюстрирована и представит интерес
для любого читателя.*

Книга предназначена для студентов биологических факультетов университетов и особенно для студентов-медиков. Она в доступной форме знакомит читателя с физиологическими процессами, протекающими в организме человека, что должно послужить основой для понимания патогенеза различных заболеваний. Ею смогут пользоваться как справочником многие практические врачи. Книга поможет также изучающим биофизику, биохимию, фармакологию и психологию.

Краткое содержание

Том I. Общая физиология клетки

Интегративная функция нервной системы

Физиология мышц

Сенсорная физиология

Том II. Нервная и гуморальная регуляция

Кровь и кровообращение

Дыхание

Том III. Энергетический баланс

Питание, пищеварение, выделение

Репродукция, беременность, старение



9 785030 025452